UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1952-1953 — N° 287

Traitement de certaines formes d'angine de poitrine par les anticoagulants

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le lundi 14 décembre 1953

PAR

Jean BARNAUD

Elève de l'Ecole Principale du Service de Santé de la Marine et des Troupes Coloniales

Externe dds Hôpitaux de Bordeaux

Diplômé de Biologie et Médecine appliquées à l'Education Physique et aux Sports

Diplômé de Biologie et Médecine appliquées à l'Aéronautique

Diplômé de Médecine Tropicale

Né le 5 mai 1928, à RIVES (Isère)

Examinateurs de la Thèse

MM. BROUSTET, professeur ..... *Président.*

JOULIA, professeur ..... } *Juges.*

Mlle ROUGIER, maître de conférences agrégé .. }

M. LAVIGNOLLE, agrégé ..... }

BORDEAUX

IMPRIMERIE LESBATS

16, RUE JULES-GUESDE

1953

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1952-1953 — N° 287

Traitement de certaines formes d'angine de poitrine par les anticoagulants

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le lundi 14 décembre 1953

PAR

Jean BARNAUD

Elève de l'Ecole Principale du Service de Santé de la Marine et des Troupes Coloniales

Externe dds Hôpitaux de Bordeaux

Diplômé de Biologie et Médecine appliquées à l'Education Physique et aux Sports

Diplômé de Biologie et Médecine appliquées à l'Aéronautique

Diplômé de Médecine Tropicale

Né le 5 mai 1928, à RIVES (Isère)

Examinateurs de la Thèse

MM. **BROUSTET**, professeur ..... *Président.*

JOULIA, professeur ..... *Juges.*

M^lle^ **ROUGIER**, maître de conférences agrégé .. *Juges.*

M. **LAVIGNOLLE**, agrégé ..... *Juges.*

BORDEAUX

IMPRIMERIE LESBATS

16, RUE JULES-GUESDE

1953

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYENS HONORAIRES : MM. DUPERIÉ, L. CHELLE.
DOYEN : M. G. PORTMANN. — **ASSESSEUR** : R. SIGALAS.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. A. MANDOUL, GUYOT, ANDERODIAS, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET, PERY, LABAT, CHARRIER, DUBREUIL, DUPERIE, CHELLE, CRUCHET

PROFESSEURS :

	MM.		MM.
Clinique médicale	CREYX. BROUSTET.	Zoologie et parasitologie	SIGALAS.
Clinique chirurgicale	PAPIN. MASSÉ.	Médecine expérimentale	SARIC.
Clinique d'accouchements	RIVIÈRE.	Clinique optalmologique	BEAUVIEUX.
Clinique gynécologique	MAGENDIE.	Clin. chir. infantile et orthop.	POUYANNE.
Anat. path. et microscopie clin.	DE GRAILLY.	Clin. des maladies infectieuses.	AUBERTIN.
Anatomie	DUFOUR.	Chimie biologique et médicale.	TAYEAU.
Anatomie générale et histologie	MAYER.	Physique médicale et pharmac.	PIFFAULT.
Hygiène et tuberculose	PIECHAUD.	Méd. col. et Cl. des mal. exot.	BONNIN.
Méd. légale et méd. du travail.	DERVILLEE.	Clin. des mal. cutan. et syph.	JOULIA.
Electorad. et clin. d'élect. méd.	REBOUL.	Clin. des mal. des voies urin.	DARGET.
Chimie	MESNARD.	Clin. des mal. nerv. et ment.	DELMAS-MARSALET
Matière médicale	GOLSE.	Clin. d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN.
Pharmacie	VITTE.	Toxicologie et hygiène appliq.	CASTAGNOU.
Physiologie	FABRE.	Clinique odonto-stomatologique.	DUBECQ.
Clin. méd. des mal. des enfants	FONTAN.	Botanique et cryptogamie	GIRARD.
		Thérapeutique	N...
		Hydrologie thérap. et Climatol.	DUBARRY.

PROFESSEUR SANS CHAIRE :

BLANQUET (Physique pharmaceutique).

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES :

	MM.		MM.
Parasitologie	PAUTRIZEL	Biochimie médicale	NEUZIL.
Physiologie	Mlle ROUGIER.	Pathologie expérimentale	FAURE.
Bactériologie	MOUSTARDIER	Pharmacie (1re Section)	R GOLSE.
Anatomie	RIGAUD.	Pharmacie (2e Section)	MARSQUELIER.
Anatomie pathologique	LEGER.	Pharmacie (2e Section)	QUILICHINI.
		Pharmacie (3e Section)	CAZAUX.

AGREGES EN EXERCICE :

	MM.		MM.
Médecine générale	DUBARRY. J. TRAISSAC. BERGOUIGNAN LENG-LEVY. MORETTI. LAVIGNOLLE.	Obstétrique	MAHON. CHASTRUSSE. FAUGERE.
		Ophtalmologie	BESSIERE.
		Oto-rhino-laryngologie	DESPONS.
		Dermatologie et syphiligraphie.	LE COULANT.
		Histologie	N...
Chirurgie générale	LAUMONIER. CHAVANNAZ. VILLAR. TINGAUD. DEPAULIS.	Pédiatrie et puériculture	VERGER.
		Méd. légale et méd. du travail.	L'EPEE.
		Electro-radiologie	LACHAPELE.
		Odonto-stomatologie	BENOIT.
		Urologie	LANGE.

AGRÉGÉ LIBRE :

M. MAHON (Obstétrique).

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

COURS COMPLEMENTAIRES :

	MM.		MM.
Médecine opératoire	LAUMONIER	Obstétricie sociale	MAHON.
Accouchements	CHASTRUSSE.	Cryptogamie	LAUBIE.
Puériculture	VERGER.	Organographie et physiol. végét.	TEMPERE.
Législation pharmaceutique	COUSTOU.	Pathologie chirurgicale	VILLAR.
Anatomie	CABANIE.	Zoologie pharmaceutique	BAILENGER.
Chimie minérale	BABIN.	Hydrologie pharmaceutique	CAZAUX.
		Chimie biologique analytique	MARQUEVIELLE.

Le Secrétaire principal de la Faculté : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considerées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation

A MON PERE

Vous avez été notre premier patron.
Nous n'avons pas oublié la première leçon clinique que vous nous avez donnée un soir d'octobre 1947.
Notre plus cher désir est de rester fidèle à cette devise qui fut aussi la vôtre : « guérir quelquefois, soulager souvent, consoler toujours ».

A MA MERE

Dont le plus grand bonheur est de voir celui de ses enfants.
A eux deux cette thèse est dédiée, en faible témoignage de notre profonde affection.

A MES SŒURS

A MON FRERE

A MON COUSIN, le Docteur Paul MEYER

En témoignage de mon affection.

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A NOS MAITRES DE LA FACULTE
ET DES HOPITAUX DE BORDEAUX

A NOS PROFESSEURS DE L'ECOLE PRINCIPALE
DU SERVICE DE SANTE DE LA MARINE
ET DES TROUPES COLONIALES

A NOS AINES ET A NOS CAMARADES
DU SERVICE DE CARDIOLOGIE
DE L'HOPITAL DU TONDU

Nous tenons à remercier ici le Docteur Blanchot pour sa compréhension et ses conseils.

A Monsieur l'Abbé Henri LURTON

Aumônier de l'Ecole de Santé Navale.

En témoignage de notre profonde reconnaissance.

A NOS CAMARADES ET AMIS

DE L'ECOLE DE SANTE NAVALE

A Monsieur le Médecin Général GALIACY

Directeur adjoint des Services de Santé des Armées,
Commandeur de la Légion d'Honneur,
Croix de Guerre,
Médaille de la Résistance,
Officier d'Académie.

A Monsieur le Médecin Général de 1re Classe TABET

Directeur de l'Ecole Principale du Service de Santé
de la Marine et des Troupes Coloniales,
Spécialiste des Hôpitaux Maritimes,
Commandeur de la Légion d'Honneur,
Commandeur de l'Ordre de la Santé Publique,
Officier du Mérite Maritime.

A Monsieur le Médecin en Chef de 1re Classe SIMON

Sous-Directeur de l'Ecole Principale du Service de Santé
de la Marine et des Troupes Coloniales,
Médecin des Hôpitaux de la Marine,
Officier de la Légion d'Honneur,
Officier d'Académie,
Médaille d'Argent de l'Education Physique.

A Monsieur le Médecin en Chef de 2e Classe FEILLARD

Médecin des Hôpitaux Maritimes,
Chevalier de la Légion d'Honneur.

En témoignage de notre profonde reconnaissance.

A NOS JUGES

Mademoiselle le Docteur G. ROUGIER

Maître de Conférences agrégé,
Officier d'Académie,

Monsieur le Professeur agrégé LAVIGNOLLE

Médecin des Hôpitaux.

Monsieur le Professeur JOULIA

Professeur de Clinique des maladies cutanées et syphilitiques,
Expert de l'Organisation Mondiale de la Santé,
Chevalier de la Légion d'Honneur,
Officier de l'Instruction Publique.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur BROUSTET

Professeur de Clinique Médicale,
Médecin des Hôpitaux,
Officier de l'Instruction Publique.

Notre Maître,

Ce mot exprime pour nous, notre reconnaissance, notre affection et notre profonde admiration. Nous lui devons de nous avoir révélé le vrai visage de la médecine.

Traitement
de certaines formes d'angine de poitrine
par les anticoagulants

« *Sedare dolorem divinum opus.* »
SYDENHAM.

INTRODUCTION

Si, depuis la description restée classique de HEBERDEN en 1768, la clinique de l'angine de poitrine n'a pas fait, ces dernières années, des progrès considérables, cependant, une connaissance plus précise des troubles coronariens par l'électrocardiogramme a permis de rattacher à cette entité clinique de nombreuses formes atypiques, et de donner une solide base électrique à ce syndrome douloureux paroxystique.

Mais cette connaissance plus approfondie n'a pas été suivie par un progrès aussi rapide de la thérapeutique. Depuis la découverte des Nitrites et de leur action absolument remarquable sur la crise elle-même, découverte faite dans le dernier tiers du XIX^{e} siècle, il ne semble pas que ce demi-siècle ait apporté des changements considérables dans la thérapeutique de cette affection.

Cependant, depuis quelques années déjà, des travaux anglo-saxons, ceux de NICHOL et BORG d'une part, de

Shirley Smith et Papp, d'autre part, mirent l'accent sur l'influence que peuvent exercer sur le syndrome angineux, des produits employés déjà avec succès dans l'infarctus du myocarde : les anticoagulants. Bientôt des travaux français leurs firent écho et en particulier ceux de Lenègre et coll. dans un article paru dans « La Semaine des Hôpitaux » sur les « Indications et résultats du traitement anticoagulant dans l'angine de poitrine sévère ». Les conclusions de l'article se montraient favorables dans un certain nombre de cas. C'est dans cette perspective d'un traitement par les anticoagulants de certaines formes d'angine de poitrine, parmi lesquelles nous excluons d'emblée celles survenant au cours d'un infarctus du myocarde, que nous avons été amenés à entreprendre notre travail dans le service de M. le Professeur Broustet. Nous avons pu rassembler un certain nombre d'observations où les résultats étaient encourageants.

Cette perspective dans laquelle nous nous plaçons, n'est cependant pas la seule. En effet, bien que nous ne l'ayions pas envisagée ici, nous ne pouvons pas ne pas citer les travaux de Graham, Lyon et Gofman, ainsi que ceux de Donzelot et Kaufmann, qui tendent à asseoir sur une base pathogénique le rôle de l'héparine dans l'angor en invoquant son action sur les grosses molécules lipidoprotidiques, facteurs de l'athérosclérose. L'interprétation de leurs résultats est d'ailleurs délicate et nous verrons plus loin les enseignements que nous pouvons en tirer. Telles sont, en quelques mots, les données du problème.

Loin de nous l'idée de faire le point définitif sur cette question, ce n'est pas là notre but. Nous nous contenterons seulement d'apporter une modeste contribution en présentant avec le plus d'objectivité possible, un lot d'observations. Après en avoir fait une étude générale, nous essayerons d'expliquer l'action des anticoagulants. Nous en tirerons enfin des conclusions qui n'ont pas la prétention de clore le débat, mais de le limiter tout au plus.

CHAPITRE PREMIER

DE L'IDEE DU TRAITEMENT DE L'ANGOR PAR LES ANTICOAGULANTS

I. - Les anticoagulants.

La grande fortune dont jouissent actuellement les anticoagulants en thérapeutique, pourrait faire penser qu'ils ont été découverts récemment. Il n'en est rien. Voilà déjà cinquante ans que l'auteur allemand ANSCHUTZ réalisa la synthèse du dicoumarol et que MAC LEAN d'une part, HOWELL et HOLT d'autre part, quelques années plus tard, réussirent à extraire du foie une substance à l'état impur, à laquelle on donna le nom d'Héparine. Le nombre de substances « dites » anticoagulantes est assez considérable actuellement, mais on n'emploie en thérapeutique qu'un nombre restreint de ces substances : en particulier l'Héparine et les dérivés du Dicoumarol.

Héparine. — Il fallut attendre plus de vingt ans pour obtenir l'héparine à l'état cristallisé. Tout le mérite en revient à CHARLES et SCOTT, qui l'obtinrent sous cette forme en 1936. On n'a pu jusqu'à présent, et malgré de multiples travaux, en réaliser la synthèse, ce qui constitue un handicap sérieux dans son utilisation par suite de son prix de revient élevé. Cependant des travaux

récents ont montré que cette substance ne se trouve pas exclusivement dans le tissu hépatique, mais peut être tirée de nombreux autres organes et tissus animaux, en particulier des poumons de bovidés, par autolyse.

L'héparine, qu'on a pu appeler à juste titre « anticoagulant physiologique » intervient à divers stades de la coagulation. Elle a en effet une action antithrombique indirecte en activant une antithrombine plasmatique. Elle intervient aussi par son effet antiprothrombique en se comportant soit comme une antiprothrombine, soit comme une antithromboplastine, à moins encore qu'elle ne présente ces deux propriétés à la fois. Elle agit donc sur les deux temps de la coagulation. Elle s'oppose enfin à la lyse plaquettaire. D'après Roskam, l'héparine empêcherait l'agglutination des thrombocytes.

En plus de son influence sur le processus de la coagulation, l'héparine, d'après les travaux de Graham, Lyon et Gofman, intervient directement sur l'équilibre protéinique du sérum; Donzelot et Kaufman, d'autre part, ont montré, toujours par suite de l'influence qu'elle exerce sur les différents facteurs lipidoprotidiques du sérum, qu'elle agissait sur le pouvoir de diffusion du plasma à travers les membranes séreuses.

Telles sont, en quelques mots, les propriétés de l'héparine.

Le Dicoumarol a pris une place importante en thérapeutique; connu chimiquement depuis de nombreuses années, comme nous l'avons déjà signalé, il ne prit vraiment son importance que depuis les travaux des auteurs américains Campbell, Smith, Link, etc..., dès 1934. L'action antithrombique du dicoumarol est différente de celle de l'héparine; en effet, celle-ci inactive la prothrombine sans entraver sa formation. Le dicoumarol, au contraire, s'oppose à la formation de la prothrombine dans le foie, le relais hépatique est donc nécessaire pour que son action

se fasse sentir sur la coagulation; et, si son mécanisme d'action est mal connu, on pense, néanmoins, que le dicoumarol agit par ses propriétés antivitaminiques K.

Le dicoumarol est en général bien supporté, mais les hémorragies en sont le plus grand risque. C'est pourquoi nous lui préférons un de ses dérivés : l'ester éthylique de l'acide di 3,3' (4 oxycoumarinyl) acétique qui est beaucoup plus maniable. Ce corps chimique (1), dont la synthèse a été réalisée en 1944 par le Tchécoslovaque Rovicky, est actif lui aussi par voie buccale, il a une plus grande solubilité, une action plus rapide et s'élimine enfin dans des délais plus courts que le dicoumarol, diminuant dans une grande proportion le risque d'accumulation. En effet, dès que la médication est interrompue, dans la grande majorité des cas, il ne faut que quarante-huit heures pour que le taux de prothrombine revienne à un taux de sécurité, alors que pour le dicoumarol, il faut attendre la cent vingt-cinquième heure avec des doses de deux à trois fois plus faibles. Mais bien entendu, avant d'entreprendre une telle médication, il faut tenir compte de l'état antérieur et de la valeur de la fonction hépatique qui, si elle est perturbée, peut aboutir à des variations imprévisibles.

Dérivés éthyliques du dicoumarol et héparine sont donc les produits que nous avons employés. Mais disons tout de suite que si nous avons employé des dérivés éthylés du dicoumarol d'un bout à l'autre du traitement, nous n'avons jamais employé seule l'héparine, mais en association avec le tromexan, celui-ci suivant la cure par l'héparine

***

II. - Comment a-t-on été amené à employer les anticoagulants dans le traitement de l'angor ?

Bien que l'usage des anticoagulants remonte déjà à de

(1) Ce dérivé du dicomarol est spécialisé sous les noms de : troméxan, éthyl-dicoumarol et pélantan.

nombreuses années, son emploi dans l'angor est relativement récent. En effet, s'il paraissait logique d'appliquer ce traitement dans les maladies thrombosantes, dans les thrombo-phlébites, les phlébites et embolies, les affections cardio-vasculaires thrombosantes, l'infarctus pulmonaire l'infarctus du myocarde, on ne voit pas pourquoi on l'aurait institué dans un syndrome douloureux.

Le point de départ de son application à l'angor se trouve dans le traitement de l'infarctus du myocarde. Deux faits, en effet, ont frappé les cliniciens.

Au cours d'un infarctus du myocarde, d'une part, le syndrome douloureux est tel que souvent des doses même considérables de morphine n'en viennent pas à bout; et on a la surprise, si on institue assez vite un traitement à l'héparine (pendant la phase d'hypercoagulabilité qui suit immédiatement la constitution d'un infarctus), de voir régresser, parfois de façon spectaculaire, la douleur intolérable de l'infarctus, dans les heures qui suivent les premières injections.

D'autre part, depuis Holzmann, on a été amené à préconiser dans la prévention de l'infarctus du myocarde, les anticoagulants au même titre que dans la prévention des phlébites. En effet, bien souvent il existe un état préinfarctoïde constitué par un stade d'hypercoagulabilité sanguine accompagné de crises angineuses qui vont en s'aggravant. Pour prévenir la thrombose coronarienne imminente, les anticoagulants étaient tout indiqués, et, avec la diminution de la menace de thrombose, disparaissait aussi le syndrome angineux.

On eut alors l'idée de l'appliquer dans les angors d'effort chroniques et on eut des résultats satisfaisants. Mais tandis que dans les cas précédents le syndrome angineux semble lié à l'état d'hypercoagulabilité et que les résultats d'une thérapeutique anticoagulante s'expliquent, dans l'angor d'effort pur, il n'y a généralement pas de modification de

la coagulation sanguine. Et pourtant les faits sont là, les anticoagulants peuvent avoir une action bienfaisante dans l'angor. C'est ce que nous allons montrer maintenant.

CHAPITRE II

DE L'EMPLOI DES ANTICOAGULANTS DANS L'ANGOR PECTORIS

dans le Service de Cardiologie de l'Hôpital du Tondu

Conduite du traitement :

Il est bien entendu qu'il faut soumettre les malades sous anticoagulants à un contrôle assez rigoureux, au moins dans les premiers jours, pour étudier leurs réactions et guider la thérapeutique. Si les moyens de contrôle dont nous disposons actuellement ne sont pas parfaits, du moins nous donnent-ils une large marge de sécurité. Nous n'insisterons pas sur le contrôle du traitement à l'héparine par l'étude du temps de coagulation. Cette thérapeutique s'est en effet adressée à trois malades pendant une courte période n'excédant pas une semaine. Chez tous nos malades traités avec les dérivés éthylés du dicoumarol, nous avons contrôlé leur action avec les tests désormais devenus classiques : l'étude du taux de prothrombine, et le test de tolérance à l'héparine. L'intérêt de ce dernier test, dont nous ne décrirons pas la technique bien connue, réside dans le fait qu'il exprime la tendance globale du plasma à être hyper ou hypocoagulable, permettant de guider la thérapeutique en fixant « le taux efficace d'hypoprothrombinémie ». Nous contrôlions le temps de Quick

en moyenne tous les deux ou trois jours et nous recherchions le test de tolérance à l'héparine environ tous les cinq jours.

Tous les malades que nous avons traités par les anticoagulants ont subi ce traitement soit dans le service de cardiologie de l'Hôpital du Tondu, soit en clinique, sauf une malade, qui a été soignée chez elle.

Sur les quinze cas que nous présentons :

— 3 ont reçu d'abord de l'héparine, puis du tromexane.

— 12 ont eu du dicoumarol (éthyl-dicoumarol ou tromexane).

La durée du traitement hospitalier (nous précisons hospitalier, car beaucoup de ces malades ont continué le traitement anticoagulant chez eux après leur sortie de l'hôpital), la durée du traitement hospitalier a été de :

— 15 jours pour quatre malades (qui n'ont pu prolonger leur séjour pour raisons financières);

— De 16 à 21 jours pour cinq malades;

— De 21 à 31 jours pour trois malades;

— Plus de 30 jours pour deux malades;

— De 102 jours pour une malade traitée chez elle.

Le traitement à l'héparine n'a pas dépassé 300 mg. par jour pendant deux jours pour l'observation n° II, six et sept jours pour les observations n^{os} IX et X, à doses réparties dans la journée par voie intra-veineuse.

Pour le traitement par le tromexane ou l'éthyl-dicoumarol voici comment nous procédions :

— Vérification du taux initial de prothrombine.

Si celui-ci est voisin de 100 %, nous donnons le premier jour de 600 à 900 mg. (soit 2 à 3 comprimés de tromexane ou 4 à 6 comprimés d'éthyl-dicoumarol) à des doses réparties dans la journée. Le deuxième jour : 600 mg. toujours à doses réparties. Nous faisons alors, ce jour, une nouvelle recherche du taux de prothrombine. Le troisième jour : 300 mg. Par la suite nous nous guidons sur le taux de

prothrombine, essayant de le maintenir aussi bas que possible dans les limites de sécurité.

Tous ces malades sont restés à la chambre, couchés, avec un régime le plus souvent déchloruré. Enfin, outre le traitement anticoagulant, ils ont reçu du solucamphre et des suppositoires d'aminophylline. Il reste bien entendu que, lors de la survenue d'une crise d'angor, nous n'avons pas écarté la classique médication par la trinitrine.

*
* *

Nous allons présenter les observations en deux temps.

Dans une première partie, nous étudierons le comportement du malade à l'hôpital, où une surveillance médicale active nous permet de donner les résultats d'une façon objective.

Dans une seconde partie, nous retrouverons nos malades chez eux. Nous pourrons alors tirer des conclusions sur leur devenir.

Première Partie : **Le malade à l'hôpital.**

Observation n° I.

Mme L. G..., 58 ans, entre dans le service de cardiologie le 4 janvier 1953 parce qu'elle présente depuis trois ans des douleurs rétrosternales en barre, avec irradiation dans les deux épaules et les bras. Ces douleurs ont débuté brusquement alors qu'elle courait pour prendre un tram. Depuis quelque temps, ces crises, qui se produisaient pour un effort assez considérable, ont diminué d'intensité, mais sont plus longues et surviennent au moindre effort. Elles sont toujours calmées par la trinitrine, mais il lui faut prendre des doses plus fortes maintenant pour obtenir la sédation de la crise.

Ces crises évoluent sur une hypertension reconnue il y a trois ans, ayant provoqué deux éclipses cérébrales en 1950, et une attaque avec hémiplégie droite en 1951.

Diagnostic clinique : Angor d'effort sur terrain hypertendu.

Diagnostic E.C.G. : Bloc de branche gauche avec signes d'hypertrophie ventriculaire gauche.

Traitement : Outre deux suppositoires de théophylline par jour et 10 cc. de camphre, quatre jours après son entrée elle a reçu des doses oscillant entre 300 et 700 mg. de tromexane, pendant tout son séjour hospitalier.

Evolution : Pendant la première semaine, elle présente des petites crises et trois grandes crises l'obligeant à prendre plusieurs dragées de trinitrine. Dès le quatrième jour après le début des anticoagulants, elle n'a plus de fortes crises, sauf une au dixième jour. Des cardialgies persistent, mais la malade insiste sur le fait que les douleurs sont plus sourdes. Puis elles diminuent progressivement pour disparaître trois semaines environ après le début du traitement.

La malade sort le 6 février; nous lui conseillons de poursuivre les anticoagulants.

E.C.G. : Pas de changement à la sortie.

Observation n° II.

M. L..., 53 ans. Entre en clinique le 21 janvier 1953. C'est en 1941 que pour la première fois, en faisant de la bicyclette, il ressentit une douleur localisée à l'hémithorax droit et irradiant vers l'épaule et le bras droit. Il s'arrête et la douleur disparaît, mais le lendemain, nouvelle crise, et depuis, celles-ci se succèdent toujours selon le même type jusqu'en 1950, date à laquelle il a un œdème aigu du poumon qui se renouvelle un mois après, puis six mois après. C'est à sa deuxième crise d'O.A.P. que l'on essaye la trinitrine, qui a une action remarquable sur les crises douloureuses qui continuent à se manifester. D'ailleurs, depuis son troisième œdème aigu du poumon, les crises douloureuses se rapprochent, s'aggravent et constituent un véritable état de mal. De plus, alors qu'il ne prenait que 5 à 6 dragées de trinitrine par jour au moment de son troisième œdème pulmonaire, actuellement il prend de 20 à 25 et même parfois 30 dragées de trinitrine par jour !

Il est traité depuis vingt ans pour spondylose rhizomélique

qui, en plus de la rigidité vertébrale, s'est traduite autrefois par des névralgies dans le membre supérieur droit.

Diagnostic clinique : Etat de mal angineux chez un malade atteint de spondylose rhizomélique.

Diagnostic E.C.G. : Signes d'ischémie antérieure.

Traitement : Le malade ne peut rester que onze jours à la clinique. On le met immédiatement à l'éthyl-dicoumarol à la dose de 150 à 300 mg.

Evolution : Les quatre premiers jours, il présente de nombreuses crises l'obligeant à prendre 38 dragées de trinitrine pendant cette période. Le cinquième jour, les crises diminuent nettement en nombre et en intensité. Il ne prend que 5 dragées, chiffre qui s'abaisse progressivement jusqu'à 2 la veille de son départ. A noter qu'il prend ces dragées préventivement et non en pleine crise.

Il s'en va transformé, et on lui conseille vivement de poursuivre chez lui le traitement.

Observation n° III.

Monsieur C..., 43 ans. Entre dans le service le 29 janvier 1953. Son histoire remonte à 1946. Il s'aperçut alors qu'en montant une côte, il éprouvait une sensation de gêne rétrosternale qui se reproduisait chaque fois qu'il montait la même côte, et au même endroit. Cette sensation de gêne apparut aussi à l'effort, mais le malade n'y attacha pas d'importance jusqu'en juin 1952. Il présente alors deux crises douloureuses violentes englobant tout le thorax avec irradiation nette dans les deux bras. Une semaine après, nouvelle crise douloureuse beaucoup plus violente, qui dura plusieurs jours. La morphine seule arriva à calmer la douleur. On lui fait de l'héparine qui stoppe les douleurs. Depuis, à chaque effort un peu soutenu, apparaît une gêne rétrosternale calmée par la trinitrine. Le froid, aussi, a une très grande action sur l'apparition de cette gêne. Il lui est impossible de faire aucun travail.

On ne relève rien de pathologique dans ses antécédents.

Diagnostic clinique : Crises angineuses d'effort apparaissant après un infarctus du myocarde.

Diagnostic E.C.G. : Séquelles d'infarctus antérieur.

Traitement : M. C... reste à l'hôpital vingt-quatre jours. Isocoagulable à son entrée, il reçoit quotidiennement de 300 à 600 mg. de tromexane.

Evolution : Dans la première semaine de traitement, il ne prend pas de trinitrine, alors que pendant le même laps de temps chez lui, il prenait environ 10 trinitrines. Il a ressenti parfois cependant une petite gêne. Mais bientôt, l'amélioration fonctionnelle fut complète. A la fin de son séjour, il a pu monter de petites côtes sans douleur ni angoisse. Le malade va continuer son traitement chez lui.

E.C.G. de sortie : Moindre profondeur de l'onde T négative en D_1-V_2.

OBSERVATION N° IV.

Monsieur F. L... Entre le 18 novembre 1952 dans le service. Début de son affection en 1946 : en montant des escaliers rapidement, il ressent une douleur précordiale violente qui passe en quelques minutes. Elle se reproduit périodiquement; on lui prescrit de la trinitrine qui calme admirablement la douleur. En 1948 : recrudescence des crises; on pratique sur lui une stellectomie gauche qui n'a pratiquement pas d'effet. En 1950, les crises surviennent même la nuit et il est obligé d'augmenter les prises de trinitrine. A aucun moment cependant, il n'a présenté de grande crise pouvant faire penser à un infarctus du myocarde.

On ne relève rien dans ses antécédents.

Diagnostic clinique : Crises d'angor d'effort.

Diagnostic E.C.G. : Hypertrophie gauche et ischémie postérieure.

Traitement : Il reste seize jours à l'hôpital, où il reçoit de 300 à 600 mg. de tromexane. Isocoagulable à son entrée, son pourcentage de prothrombine reste au-dessous de 30 % pendant son traitement.

Evolution : Les crises d'angor seraient moins fréquentes. Il a pu passer quarante-huit heures sans prendre de trinitrine. Cependant, il ne semble pas avoir retiré un bénéfice net du traitement; dès sa sortie il se remet à souffrir comme avant. Mauvais résultat.

E.C.G. de sortie : Pas de changement.

Observation n° V.

Monsieur F..., 54 ans. Entre dans le service le 12 juillet 1951. Le début des troubles remonte à 1949, date à laquelle un jour, en faisant de la bicyclette, il ressentit brusquement une violente douleur précordiale s'irradiant dans le bras gauche et qui l'oblige à s'arrêter. Par la suite, les crises se reproduisirent parfois très violentes et irradiant dans les deux bras, si bien qu'il doit interrompre son travail en octobre 1950. Malgré le repos, les crises continuent, apparaissant même la nuit. On lui fait alors des infiltrations stellaires. Malgré cela, il continue à souffrir, il lui faut augmenter les doses de trinitrine. A l'heure actuelle, le malade ne peut faire le moindre mouvement sans ressentir immédiatement une violente douleur précordiale.

Antécédents gastriques depuis 25 ans.

Diagnostic clinique : Etat de mal angineux.

Diagnostic E.C.G. : Signes d'ischémie antérieure.

Traitement : Du 12 au 29 juillet, on lui donne théophylline, inophylline.

Le 29 juillet, on passe au tromexane à la dose de 300 à 600 mg., que l'on poursuit jusqu'au 27 août.

Evolution : Pendant la première période : du 12 au 29 juillet, malgré le traitement, les crises persistent et fatiguent énormément le malade. Après le passage au tromexane, on peut lire dans l'observation à la date du 9 août : les crises ont diminué considérablement, l'état général est satisfaisant, et à la date du 28 août, le malade sort en bon état.

E.C.G. de sortie : Pas de changement.

Observation n° VI.

Madame Ch..., 66 ans, est soignée chez elle. Ses troubles remontent en 1950-1951, où un E.C.G. pratiqué met en évidence des altérations coronariennes typiques. Mise au repos et usant de toni-cardiaques mineurs, d'antispasmodiques et de trinitrine, elle se comporte bien jusqu'en juin 1952. Elle présente alors des crises d'angor d'effort typique que calme la trinitrine. Mais bientôt ni les antispasmodiques, ni les

vasodilatateurs coronariens ne peuvent empêcher les crises de survenir même au repos ou après des repas un peu abondants. Un E.C.G. fait en octobre montre une aggravation sur le précédent de l'atteinte coronarienne sans que l'on puisse parler d'infarctus.

Antécédents : Hypertension connue depuis quinze ans, mais bien supportée.

Diagnostic clinique : Etat de mal angineux.

Diagnostic E.C.G. : Ischémie coronarienne diffuse. Sous-décalage de ST de V 1 à V 5 et en D 1.

Traitement : Elle reçoit, du 18 novembre 1952 au 28 février 1953, de 300 à 450 mg. d'éthyl-dicoumarol par jour. Etant isocoagulable au départ, on maintient son taux de prothrombine au-dessous de 30 %.

Evolution : Elle est très favorable. Au bout de quelques jours, elle ne présente plus de grandes crises, seules des cardialgies calmées par la trinitrine. Ces cardialgies elles-mêmes s'émoussent pour disparaître complètement en un mois environ.

E.C.G. de fin de traitement : Il est très amélioré lui aussi. C'est à peine s'il existe un léger sous-décalage en V_2.

Observation n° VII.

Madame Co. J..., 68 ans. Entre dans le service le 3 juillet 1952. Il y a douze ans environ, Mme Co... éprouva une simple gêne précordiale à l'effort. Cela dura jusqu'à il y a deux ou trois ans. Les crises alors augmentent d'intensité et de fréquence et des efforts de plus en plus minimes suffisent à les déclencher. Elle découvre alors que la trinitrine les calme. En juin 1952, ces crises deviennent presque subintrantes. Elle prend au moins 10 dragées de trinitrine par jour. Les douleurs sont à type de serrement, de torsion, occupant toute l'aire précordiale et s'irradiant dans le membre supérieur gauche.

Antécédents : Depuis plus de dix ans elle a des rhumatismes chroniques déformants, avec atteinte de l'épaule gauche en particulier. De plus, elle est diabétique.

Diagnostic clinique : Etat de mal angineux.

Diagnostic E.C.G. : Troubles ischémiques antérieurs avec signes d'hypertrophie gauche.

Traitement : Du 3 au 17 juillet, on fait des antispasmodiques, des vasodilateurs banaux, et deux infiltrations anesthésiques pré-aortiques. Pas d'amélioration : elle prend 5 trinitrines par jour en moyenne. On passe alors, le 18 juillet, à l'héparine, que l'on fait pendant trois jours à la dose de 100 à 200 mg., puis au tromexane (300 à 450 mg. *pro die*).

Evolution : Après le passage aux anticoagulants, au bout de huit jours : très nette amélioration. Seuls persistent quelques phénomènes douloureux angineux après les repas, calmés par la trinitrine. Ces douleurs elles-même disparaissent, la malade ne souffre plus du tout, ne prend plus de trinitrine. Elle quitte le service le 6 août 1952. Elle continuera chez elle le traitement. Elle était légèrement hypercoagulable à son entrée.

E.C.G. de sortie : Pas de changement.

Observation n° VIII.

Madame L... Jo., 68 ans. Entre dans le service le 9 janvier 1952. Il y a trois ans, à la suite d'une violente émotion, elle est saisie d'une oppression thoracique douloureuse. Dès lors, à chaque effort un peu important, elle a une crise constituée par une sensation constrictive s'étendant dans les deux épaules et la nuque, et l'obligeant à s'arrêter. Les phénomènes cessent alors; la fréquence de ces crises est liée à celle de l'effort.

Antécédents : Depuis cinq ans la malade présente parfois une sensation de dérobement des jambes s'accompagnant de chute sans perte de conscience. Malade extrêmement nerveuse et émotive.

Diagnostic clinique : Crises d'angor d'effort.

Diagnostic E.C.G. : Troubles ischémiques du myocarde antérieur.

Traitement : Du 12 janvier au 26 mars, elle reçoit quotidiennement 300 à 500 mg. de tromexane. Légèrement hypocoagulable au départ, on maintient presque constamment son taux de prothrombine au-dessous de 40 %.

Evolution : Les quinze premiers jours, la malade a présenté de nombreuses crises d'angor de décubitus. Les quinze jours suivants, les crises de type angor sont moins intenses et moins fréquentes. Le 10 mars, elle se lève mais présente des cardialgies à la marche, calmées par la trinitrine. Le 27 mars, elle part. Bien qu'amélioré, son état n'est pas entièrement satisfaisant. Elle présente toujours à la marche des douleurs constrictives qui sont calmées par la trinitrine. Mais l'anxiété entoure d'ailleurs les déclarations de la malade d'un facteur psychique qui en rend l'appréciation difficile.

E.C.G. de sortie : Pas de modification.

Observation n° IX.

Monsieur D... L., 55 ans. Entre dans le service le 29 avril 1953. Depuis plusieurs années il ressentait à l'effort une sensation de pincement rétrosternal, lorsqu'en octobre 1950, il eut brusquement une douleur rétrosternale en coup de poignard irradiant dans tout le thorax, les membres supérieurs, le cou, et accompagnée d'une intense anxiété et de nausées. Le tracé E.C.G. conclut à un infarctus. Après avoir eu plusieurs crises de ce type, celles-ci cessent et pendant deux ans il se porte bien, n'ayant que deux ou quatre petites crises vite calmées par la trinitrine. En avril 1953, après une période de fatigue, il présente une crise d'angor, calmée d'ailleurs par la trinitrine, mais bientôt ces crises se renouvellent au moindre effort et la nuit, si bien que M. D... L. devient vite un grabataire, malgré 20 à 24 dragées de trinitrine par jour.

Antécédents : Rien à signaler.

Diagnostic clinique : Etat de mal angineux.

Diagnostic E.C.G. : Signe d'H.V.G. et d'ischémie diffuse.

Traitement : Pendant les six premiers jours, il reçoit 600 mg. d'héparine, puis, du 4 au 22 mai, il reçoit entre 300 et 600 mg. de tromexane; il est isocoagulable au départ.

Evolution : Dans les neuf premiers jours, on assiste à une très nette amélioration. Si dans les premiers jours, il a pris encore 6 à 7 trinitrines, depuis le cinquième jour, il n'en prend plus. Dans la suite il continue à s'améliorer, et il sort à la fin du mois de mai, dans un état satisfaisant.

E.C.G. de sortie : Pas de changement.

Observation n° X.

Monsieur L... H., 61 ans. Entre dans le service le 29 janvier 1953. En avril 1949 s'installent progressivement des douleurs rétrosternales diffuses à n'importe quel moment de la journée et cédant rapidement en quelques secondes. Trois mois après, survient une crise précordiale intense avec irradiations dans le bras gauche, accompagnée d'angoisse et de palpitations. Un E.C.G. fait à cette époque conclut à un infarctus postérieur. Au bout d'un mois, le malade reprend son activité, et, pendant deux ans, va parfaitement bien. En novembre 1952, il ressent à nouveau quelques cardialgies, et en décembre présente plusieurs crises d'angor typique calmées par la trinitrine. En janvier, avec ces crises, il présente des signes d'artérite des membres inférieurs. C'est après une crise d'angor plus importante qu'il entre dans le service.

Antécédents : A part quelques brûlures épigastriques postprandiales, on note une périarthrite de l'épaule droite.

Diagnostic clinique : Etat préinfarctoïde.

Diagnostic E.C.G. : Ischémie postérieure et signes d'hypertrophie ventriculaire gauche.

Traitement : Pendant la première semaine, il reçut 300 mg. d'héparine par jour, puis on le mit au tromexane à des doses allant de 300 à 700 mg. par jour. Au départ, il est isocoagulable.

Evolution : Quinze jours après, sous l'influence du traitement anticoagulant, le malade va beaucoup mieux. Le 26 février, jour de son départ, il n'a pas eu, ces dix derniers jours, de nouvelles crises. Son cœur est très régulier. De plus, il n'a pas de douleurs artéritiques et marche très bien.

E.C.G. de sortie : Légère diminution de profondeur de l'onde T 3 négative.

Observation n° XI.

Monsieur C..., 75 ans. Entre dans le service le 25 février 1953. Il y a un an environ, M. C... présente de la dyspnée d'effort s'accompagnant d'une gêne rétrosternale et qui disparaissait au repos. Bientôt ces crises surviennent même au

repos et sont caractérisées par une sensation de blocage respiratoire avec douleur rétrosternale. Ces crises apparaissent la nuit aussi. Il ne semble pas avoir pris de trinitrine. Les dernières crises ayant été particulièrement pénibles, il est hospitalisé.

Antécédents : Pleurite bilatérale.

Diagnostic clinique : Crises d'angor accompagnées d'un certain état d'insuffisance cardiaque.

Diagnostic E.C.G. : Bloc de branche gauche.

Traitement : Du 24 février au 12 mars, il reçoit de 300 à 450 mg. de tromexane. L'apparition d'un hématome sous-conjonctival gauche le 13 mars fait cesser la thérapeutique anticoagulante. Il reste jusqu'au 21 mars.

Evolution : Le premier jour, il a eu une crise d'angor qui cesse très rapidement avec une dragée de trinitrine. Mais bien vite le malade ne présente plus de crises, et malgré l'interruption du traitement anticoagulant, le 12 mars, il n'a pas eu de crise jusqu'à la sortie. En outre, au début de son hospitalisation, il a reçu de la digitaline qui a eu rapidement raison de son état d'insuffisance cardiaque.

E.C.G. de sortie : Pas de changement.

Observation n° XII.

Monsieur A. C..., 55 ans. Est soigné en clinique. En février 1942, après une série de crises douloureuses irradiées au bras gauche, il fut pris un jour d'une crise d'étouffement avec état syncopal. On porta le diagnostic d'infarctus postérieur. Depuis il présente des douleurs sténotypiques, surtout en 1944-1946. Puis il eut de fortes crises en 1950-1951. Début 1953, nouvelles séries de crises, et malgré les traitements, il va de plus en plus mal. A un moment, il aurait présenté une crise prolongée avec fièvre et tension artérielle abaissée. Actuellement, il présente toujours des douleurs sténotypiques.

Antécédents : Père et mère morts d'angor.

Diagnostic clinique : Etat de mal angineux survenant après infarctus.

Diagnostic E.C.G. : Extrasystoles, T négatif en D 1, V 2, diphasique en V 3, V 4, V 5. Troubles ischémiques antérieurs.

Traitement : Il entre en clinique, le temps d'équilibrer son taux de prothrombine à la dose d'anticoagulant, il poursuit alors son traitement chez lui jusqu'au 1er juin 1953.

Evolution : Grosse amélioration clinique. Il n'a plus de crises au repos. Cependant, il souffre toujours un peu à l'effort.

E.C.G. de sortie : Pratiquement inchangé.

Observation n° XIII.

Monsieur B..., 57 ans. Est traité en clinique en octobre 1952. M. B... avait présenté déjà à plusieurs reprises à la marche des douleurs sténétypiques dans le thorax et irradiées dans le bras gauche. Elles s'accompagnent de palpitations et de dyspnée d'effort. Mais c'est au début de l'année 1952 que ces douleurs deviennent plus fréquentes, et bientôt le moindre mouvement les fait apparaître. La marche lui est particulièrement pénible, et la trinitrine ne le calme que s'il s'arrête. Jusqu'au mois d'octobre, il essaye de nombreux traitements, et en particulier une infiltration stellaire au mois d'août, mais rien n'y fait.

Antécédents :

Diagnostic clinique : Etat de mal angineux.

Diagnostic E.C.G. : Extrasystoles ventriculaires, axe gauche, T aplati en D 1, D 3, VL, VF, V 4, V 5, V 6.

Traitement : Il reste en clinique le temps d'équilibrer son taux de prothrombine à la dose d'anticoagulant (éthyl-dicoumarol) et continue son traitement chez lui. Il est isocoagulable au départ.

Evolution : L'amélioration en clinique n'est que passagère, et bien qu'il maintienne son taux de prothrombine au-dessous de 30 % pendant trois mois, dès sa sortie, il se met à souffrir à peu près autant qu'avant.

E.C.G. de fin de traitement : Pas de changement.

Observation n° XIV.

Madame Ey... M., 53 ans. Entre à l'hôpital le 23 mai 1953. A la suite d'une forte contrariété, elle présente une douleur

précordiale à type de torsion avec irradiation dans le bras gauche. La douleur persiste quelques heures, puis tout rentre dans l'ordre; ceci se passait en 1951. Quelques jours plus tard, apparaît au niveau de la base thoracique gauche une douleur persistante réveillée par les efforts. On porte alors le diagnostic E.C.G. de coronarite. Elle n'a cependant jamais eu de véritables crises et, en octobre 1952, se sentant très bien, elle abandonne tout traitement. Au début de mai 1953, elle commence à présenter une douleur constrictive rétrosternale avec irradiation dans le bras gauche et survenant à la marche. Les douleurs apparaissent aussi la nuit et sont calmées par la trinitrine. Cet état empirant, elle est hospitalisée dans le service.

Antécédents : Rhumatisme articulaire aigu à 13 ans, sans atteinte cardiaque.

Diagnostic clinique : Angor pectoris.

Diagnostic E.C.G. : Signes d'ischémie antérieure.

Traitement : On prescrit du tromexane à la dose de 150 à 450 mg. par jour, pendant un mois et demi. Elle est isocoagulable au départ.

Evolution : Au bout d'une semaine, elle se plaint de douleurs au niveau de la base thoracique gauche. Elle n'a pris que trois trinitrines en une semaine, au lieu de 3 par jour avant son hospitalisation. Au vingt et unième jour, elle souffre toujours un peu. Au vingt-huitième jour, les douleurs ont disparu. Une semaine après, la malade se lève, marche un peu, monte des marches sans souffrir. Elle est mise exeat le 10 juillet.

E.C.G. de sortie : Pas de changement.

Observation n° XV.

Monsieur G..., 57 ans. Entre à l'hôpital le 19 août 1953. Jusqu'en avril 1953, M. G... n'a absolument rien ressenti. Une nuit du mois d'avril, il est réveillé par une sensation de gêne rétrosternale qui irradie dans les épaules et les bras, mais surtout à gauche. La crise dure une heure et demie environ. On porte le diagnostic E.C.G. de coronarite. Pendant un mois il ne ressent rien; il reprend son travail ,et quelques

jours après, les crises recommencent, toujours remarquablement nocturnes, non déclenchées par l'effort, mais calmées par la position assise. La trinitrine agit favorablement. Mais ces crises se reproduisent presque toutes les nuits, et il doit prendre de 3 à 8 trinitrines par nuit.

Antécédents : Depuis quelques années, syndrome gastrique.

Diagnostic clinique : Angor de décubitus pur.

Diagnostic E.C.G. : T aplati en D_1, négatif en VL; par ailleurs, signes d'H.V.G.

Traitement : Les trois premiers jours, on prescrit du nokhel intra-musculaire : aucune amélioration. On passe au tromexane à la dose de 900 à 450 mg. par jour.

Evolution : Les deux premières nuits après le passage au tromexane, amélioration spectaculaire : pas de crises nocturnes, il ne prend pas de trinitrine. Mais l'amélioration initiale ne persiste pas, ou est capricieuse; tantôt il passe une bonne nuit, tantôt il prend jusqu'à 10 dragées de trinitrine. C'est un échec.

E.C.G. de sortie : Pas de changement.

ETUDE ANALYTIQUE DE CES OBSERVATIONS

Nous avons donc apporté à l'appui de notre thèse, quinze observations. Nous avons essayé d'être aussi objectif que possible. Nous allons maintenant en faire une étude analytique du triple point de vue : clinique, biologique et électrique.

En considérant les résultats d'ensemble obtenus à la fin de l'hospitalisation de ces malades, nous pouvons dresser le bilan suivant :

	Bons résultats	Pas de résultats	Aggravation
N[os] des observations	1, 2, 3, 5, 6, 7, 9, 10, 11, 12, 14	4, 8, 13, 15	0
%	73 %	27 %	

A. - **Résultats négatifs :**

Il est juste de dire que les malades que nous rangeons là ont paru parfois être améliorés au cours de leur hospitalisation. Ils ont eu des crises moins fréquentes. Mais cette amélioration a été fugace, et très peu de temps après leur sortie de l'hôpital, ils ont recommencé comme avant, à avoir des crises. Et pourtant le traitement anticoagulant avait été bien conduit puisque trois malades (n^{os} IV, VIII et n° XIII) ont maintenu, pendant toute la durée du traitement, leur taux de prothrombine au-dessous de 30 %. Si l'échec de la thérapeutique peut s'expliquer à la rigueur pour l'observation n° VIII, dans laquelle intervient un gros élément psychique, dans les observations n° IV (angor ancien) et n° XIII (angor assez récent) et pour lesquelles les crises d'angor survenaient au moindre effort, le traitement semble s'être heurté à un état angineux fixé, irréversible, pour ainsi dire, dès le départ. De plus les tests de tolérance à l'héparine pour les observations IV et XIII (nous n'avons pas retrouvé ces tests pour l'observation VIII) nous montrent que ces malades sont bien dans la zone d'hypocoagulabilité. Ainsi il ressort de ces trois observations que l'action antalgique de l'ester éthylique du dicoumarol ne s'est pas manifestée, bien que le taux d'hypoprothrombinémie soit maintenu dans la zone d'efficacité thérapeutique, d'où l'on peut conclure que le tromexane en temps qu'anticoagulant n'a pas agi.

Quant aux résultats électrocardiographiques, ils n'ont subi aucune modification. Ces quatre malades présentaient des signes d'ischémie antérieure ou postérieure, qui, très discrets pour l'observation XIII, sont très accusés pour les trois autres, et s'accompagnent (obs. IV et XV) de signes d'hypertrophie ventriculaire gauche.

B. - **Résultats positifs :**

Considérons maintenant les résultats heureux de la thérapeutique anticoagulante. Sur les onze malades qui en

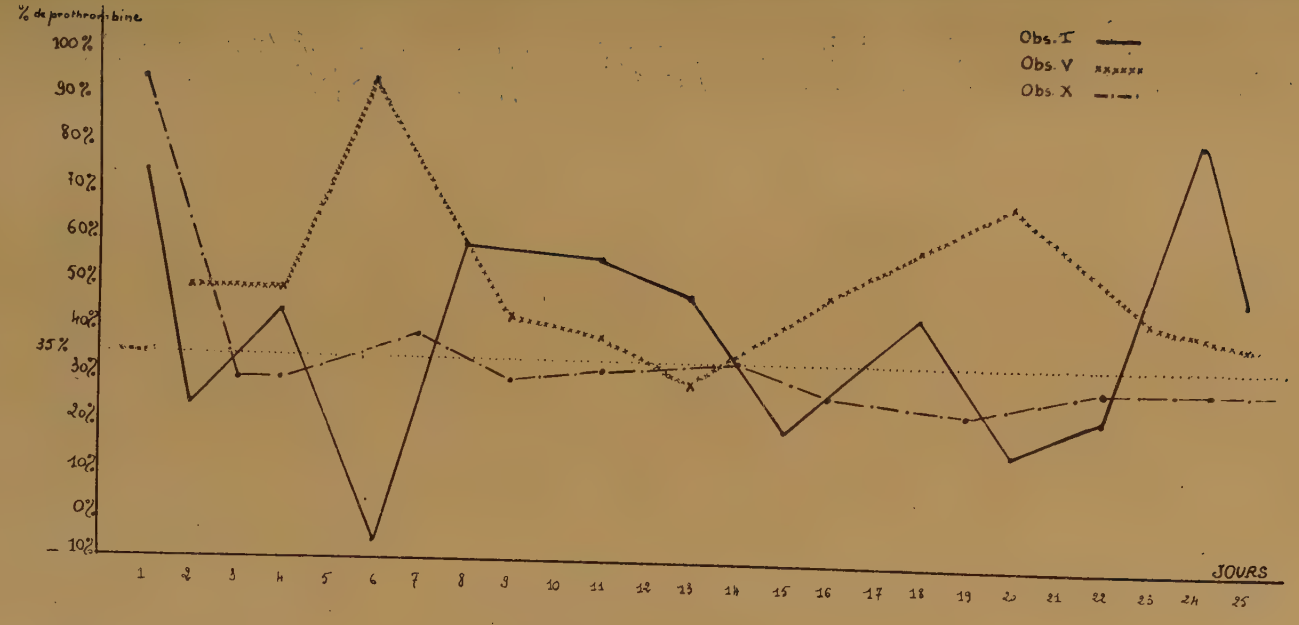
ont bénéficié, sept étaient atteints d'angor d'effort plus ou moins anciens, allant de un à douze ans. Ils étaient au moment de leur hospitalisation, pour la plupart, en voie d'aggravation, certains même présentant un véritable état de mal angineux (obs. I, II, V, VI, VII, XI, XIV). Les quatre autres : III, IX, X et XII, avaient eu un infarctus du myocarde datant de un an pour le n° III et de plusieurs années pour les trois autres. Les trois derniers furent contrôlés électrocardiographiquement. Les crises d'angor qu'ils présentaient, séquelles de leur infarctus, avaient une nette tendance à l'aggravation au moment de leur hospitalisation.

Nous allons reprendre successivement les résultats obtenus dans l'angor d'effort et dans l'angor après infarctus.

Dans l'angor d'effort :

1° *Résultats cliniques :* Ils ont été satisfaisants sinon spectaculaires dès les premiers jours du traitement. Certains de ces malades, traités depuis longtemps par des vaso-dilatateurs banaux, de même pendant les premiers jours de leur hospitalisation, n'ont été améliorés qu'après passage aux anticoagulants et ceci a été des plus nets. En général, c'est vers le deuxième jour que l'amélioration se fait sentir. Vers le cinquième, on obtient déjà une sédation considérable. Le malade n'a plus ces crises typiques qu'il redoutait, la douleur semble être plus diffuse, se manifester plus sourdement : les crises changent de caractère. Elles s'émoussent pour ainsi dire. Et le malade va présenter pendant un certain temps (dix à quinze jours environ), des cardialgies qui iront en s'estompant. Telle est l'action de cette thérapeutique sur la douleur.

2° *Résultats électrocardiographiques :* L'étude des tracés électrocardiographiques nous montre que tous ces malades présentaient des lésions au niveau de leur myocarde. Deux ont un bloc de branche gauche (obs. I et XI), les autres



	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25
Obs. I	2	½	½	½	1	1			1 1/4	1 1/4	1 1/4	2	2	2 ½	2 ½	2 ½	2 ½	2 ½	2 ½	2 ½	2	2	2	2	2
Obs V	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1 ½	1 ½	1 ½	1 3/4	1 3/4	1 3/4	1	1	1	1	1 ½	1 ½	1 3/4	1 ¼	1 ¼
Obs X	1	1	1	1 ½	1 ½	1 ½	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2 ¼	2 ¼

(comprimés)

TROISIÈME

Les Différentes Courbes d'Hypoprothrombinémie

ont des signes d'ischémie antérieure ou postérieure, plus ou moins accusée, s'accompagnant, pour certains, de signes d'hypertrophie ventriculaire gauche. A la fin de l'hospitalisation de ces malades, leurs tracés avaient peu ou pas changé, à part parfois (obs. XIV) une diminution de profondeur des ondes T. négatives.

Seule une malade (obs. n° VI) a vu son tracé redevenir pratiquement normal.

3° *Résultats humoraux :* Nous allons étudier maintenant l'action anticoagulante des médicaments employés. Nous nous baserons sur le test de tolérance à l'héparine et sur la courbe d'hypoprothrombinémie établie durant le traitement en portant la quantité de tromexane (comprimés) quotidienne prise par le malade en abscisse et en ordonnée le pourcentage du taux de prothrombine. L'étude de ces courbes mérite que nous nous y arrêtions.

En gros, nous avons observé deux types de courbe d'hypoprothrombinémie (voir schéma) :

a) Les unes sont stables, et pour une quantité déterminée de tromexane, on obtient presque toujours la même hypoprothrombinémie. Dans ces courbes, on peut en distinguer de deux sortes :

— Celles qui sont stables au-dessous de 30 à 40 %. Ce taux étant considéré classiquement comme le seuil de l'efficacité des anticoagulants.

— Celles qui sont stables au-dessus de ce seuil.

b) Les autres sont instables. La courbe d'hypoprothrombinémie est désarticulée, passant d'un extrême à l'autre et montrant la difficulté d'équilibrer un malade pour une dose déterminée d'anticoagulants.

Or, ces deux et même ces trois types de courbes sont trouvés chez des malades qui ont vu leurs crises d'angor disparaître. Chez ces malades, d'autre part, le test de tolérance à l'héparine montrait parfois une iso-coagulabilité, mais le plus souvent une hypocoagulabilité. Sur le

vu des tracés il semble que l'action des anticoagulants ne soit pas liée à l'obtention d'un taux très abaissé, ou constamment abaissé de la prothrombine. Cela différencierait donc l'action des anticoagulants sur l'angor d'effort de celle des anticoagulants sur l'infarctus du myocarde où tous les travaux concordent pour admettre que les anticoagulants n'ont de chance d'agir que si on maintient les malades dans une stricte hypoprothrombinémie dont la limite supérieure ne doit pas dépasser 40 % et même 30 %.

Peut-on en déduire que le déséquilibre créé entre les éléments qui jouent dans le phénomène de la coagulation sanguine n'est pas suffisant pour expliquer l'effet obtenu, comme s'il existait une dissociation entre le pouvoir anticoagulant de ces produits et leur pouvoir antalgique ? Sur ces simples résultats humoraux, nous ne pouvons pas l'affirmer, d'ailleurs les marges de nos courbes sont quand même faibles. Cependant il n'est pas sans intérêt de soulever cette hypothèse, et nous verrons dans un prochain chapitre, combien il est difficile d'interpréter l'action des anticoagulants.

Dans l'angor séquelle d'un infarctus :

Si nous suivons maintenant les malades atteints d'angor apparaissant comme séquelle d'un infarctus du myocarde ancien, nous constatons que le résultat de la thérapeutique a été aussi satisfaisant que dans l'angor d'effort pur.

Dans le cas n° III, l'amélioration fonctionnelle est considérable, puisque le malade s'est essayé à monter de petites côtes dans l'enceinte de l'hôpital sans ressentir quoi que ce soit. D'ailleurs son E.C.G. de sortie a montré une légère diminution de profondeur des ondes T. négatives. Quant au malade n° IX, les crises ont cessé dès les premières vingt-quatre heures du traitement au tromexane, l'héparine faite les six premiers jours ne lui ayant apporté

qu'une faible amélioration. Il en va de même pour le n° X, qui sort de l'hôpital ayant vu ses crises disparaître complètement. Le n° XII a été aussi fortement amélioré.

Pendant la durée du traitement, les images électrocardiographiques de séquelles d'infarctus n'ont pour ainsi dire pas évolué.

Quant aux résultats biologiques, ils sont semblables à ceux que nous avions recueillis pour les angors d'effort. Nous retrouvons ces différents types de courbe. Notons qu'au départ, ces malades n'étaient pas hypercoagulables et donc pas en menace d'infarctus. Ces crises d'angor apparaissent donc bien comme séquelles de leur infarctus antérieur.

En résumé, si les anticoagulants n'ont pas eu une action heureuse dans tous les cas, et en particulier dans l'angor de décubitus, comme le montre notre observation n° XV, cependant à peu près les trois-quarts de nos malades en ont retiré un bénéfice certain.

Attribuerons-nous aux anticoagulants tout le mérite du succès de la cure. Nous ne le pensons pas. Car dans le mécanisme du déclenchement des crises d'angor interviennent de nombreux facteurs : climatique (le froid, le vent), sociaux (l'ambiance familiale, l'énervement consécutif à l'inaction forcée), l'entrée du malade à l'hôpital modifie du tout au tout son genre de vie : le repos couché, le calme, la nourriture prise à heures régulières, etc... Tous ces petits facteurs ne sont pas négligeables dans la bonne marche du traitement. Mais s'ils sont un adjuvant sérieux, à eux seuls, nous en avons la conviction, ils ne suffiraient pas à entraîner une sédation complète des crises; nous l'avons bien vu alors qu'aucune autre médication n'agissait, le simple passage aux anticoagulants a provoqué une amélioration de leur état antérieur.

*
* *

Deuxième Partie : **Le devenir des malades traités**

Dans notre première partie, nous avons étudié le malade à l'hôpital, dans un milieu qui n'est pas le sien, où il suit un régime strict, où il se sent suivi et traité et où, bien souvent, il a placé tous ses espoirs. Il est donc possible que, dès le départ, les résultats puissent être faussés par un facteur psychique parfois important, nous ne le nions pas.

Il est grand temps de savoir maintenant quelles seront les réactions de nos malades replacés dans leur milieu, avec tout le contexte familial et social que cela implique. On est en effet en droit de se demander quel est le devenir de ces malades; beaucoup ont continué à suivre leur traitement anticoagulant et nous ferons remarquer avant tout, toute la difficulté que l'on a à les astreindre à des contrôles fréquents pour les maintenir dans une stricte hypocoagulabilité.

A part deux malades que nous n'avons pas pu contacter chez eux pour diverses raisons, nous avons pu suivre les autres pendant de longs mois. Voici brièvement, pour chaque observation, les résultats de notre enquête.

Observation n° I. — Mme L. G..., sortie du service début février 1953. Revenue pour la dernière fois en octobre 1953. Après avoir été améliorée pendant quatre à cinq semaines, les crises commencèrent à revenir progressivement, si bien que six semaines après sa sortie elle cesse tout traitement anticoagulant. Depuis, les crises d'intensité moyenne sont revenues alors que se développe une pneumopathie à type d'abcès pulmonaire qui nécessite son hospitalisation.

Observation n° II. — M. L..., sorti de clinique en février 1953. Revu pour la dernière fois en septembre 1953. A poursuivi son traitement anticoagulant jusqu'à notre dernière visite, sans grand succès cependant. En effet,

après une amélioration initiale d'une vingtaine de jours, les crises sont revenues aussi fortes. Il a essayé divers produits anticoagulants, et il est à noter qu'à chaque changement de produits, une amélioration survenait, mais était passagère. En juillet il a même fait un tracé d'infarctus sans cependant de manifestations cliniques.

Observation n° III. — M. J.-C..., sorti du service en février 1953, a poursuivi les anticoagulants jusqu'au mois d'août. A part une petite reprise des crises au mois de mars, à la suite d'une imprudence, il va très bien en ce moment, n'a pas repris de trinitrine depuis mars.

Observation n° V. — M. F... n'a pu être contacté.

Observation n° VI. — M. Ch..., après avoir pris des anticoagulants pendant plus de trois mois, de novembre 1952 à mars 1953, continue à bénéficier de ses heureux effets, n'ayant plus eu de crises.

Observation n° VII. — Mme C... a stoppé dès sa sortie de l'hôpital, pour une question financière, les anticoagulants. Cependant l'amélioration persiste pendant un mois et demi, puis éclate une forte crise accompagnée d'O.A.P., qui la cloue définitivement au lit. Elle succombe le 27 janvier 1953, à la suite d'une insuffisance cardiaque brusque consécutive à l'incision d'un abcès gangréneux.

Observation n° IX. — M. D... poursuit toujours son traitement anticoagulant, régulièrement contrôlé. Il a présenté deux ou trois petites crises à sa sortie de l'hôpital, probablement dues au changement d'habitude, mais depuis il se porte bien, n'a pas repris de trinitrine, « sa vie est transformée ». Revu en décembre 1953.

Observation n° X. — M. L. L... a stoppé tout traitement anticoagulant dès sa sortie de l'hôpital. Selon lui, il va « merveilleusement bien ». Il marche, bricole, sans rien ressentir. Revu en septembre 1953.

Observation n° XI. — M. Ca... n'a pas été contacté.

Observation n° XII. — M. Ac... a cessé les anticoagulants plusieurs mois après son hospitalisation, ne pouvant s'astreindre à des contrôles humoraux fréquents. Cependant, son amélioration s'est maintenue pendant cinq à six mois.

Observation n° XIV. — Mme Ey... a stoppé tout traitement à sa sortie de l'hôpital où elle avait reçu des anticoagulants pendant plus d'un mois et demi. A part quelques légères cardialgies, elle va bien. D'ailleurs extrayons quelques passages de sa dernière lettre datée du 26 septembre 1953 : « Depuis mon hospitalisation, je me sens beaucoup mieux. Il n'y a pas de comparaison entre les crises aiguës que je ressentais très souvent et les douleurs que j'éprouve par moment. Ce qui est aussi appréciable, c'est que je peux marcher aisément. Je ne ressens plus ce serrement, cette suffocation qui m'obligeait à m'arrêter. » Sans commentaire.

Tableau des résultats globaux :

	Echec initial	Non revu	Amélioration passagère	Amélioration persistante
Nombre	4	2	4	5
N°s des observ.	4, 8, 13, 15	5, 11	1, 2, 7, 12	3, 6, 9, 10, 14
Pourcentage .	26 %	13 %	26 %	33 %

Ainsi, sur l'ensemble de nos malades, un quart n'ont bénéficié en aucune façon du traitement, un cinquième n'a été que passagèrement amélioré, et, réserve faite des malades que nous n'avons pu revoir, le tiers a présenté une amélioration persistante. Mais si nous comparons les améliorations persistantes au nombre de malades qui ont tiré bénéfice du traitement, nous aboutissons sur onze malades, au pourcentage suivant :

1° Malades passagèrement améliorés : 36 %.

2° Malades dont l'amélioration persiste : 45,4 % (réserve faite des 18 % des malades non revus).

Ainsi, près de la moitié des malades ayant bénéficié du traitement anticoagulant à l'hôpital ont vu leur amélioration se poursuivre et persister de longs mois après leur sortie de l'hôpital.

Les enseignements tirés par cette enquête nous paraissent pleins d'intérêts. C'est pourquoi nous allons les examiner avec soin, ne nous occupant cette fois, évidemment que des malades qui ont été améliorés pendant leur séjour hospitalier, en éliminant bien sûr, ceux que nous n'avons pas pu contacter. Nous avons donc deux catégories de malades : ceux qui ont été améliorés passagèrement, et ceux qui sont toujours améliorés.

A. - Dans la première catégorie, nous avons les observations I, II, VII et XII. Parmi ces quatre malades, l'amélioration a persisté pendant une période allant de trois semaines à six mois. Deux ont stoppé le traitement, l'une dès sa sortie de l'hôpital, l'autre après l'apparition de nouvelles crises. Le troisième a poursuivi jusqu'à présent les anticoagulants qui, après une amélioration initiale de trois semaines, ont vu leurs effets s'estomper, bien que renouvelés à chaque changement de produit.

Or, si on étudie les antécédents pathologiques de ces malades, on constate que leurs crises d'angor ne sont pas les seules manifestations morbides.

Le n° I présente une hypertension artérielle reconnue depuis trois ans lui ayant provoqué deux éclipses cérébrales et une attaque, hypertension donc mal supportée. En plus, peu après sa sortie de l'hôpital, il s'est constitué chez la malade un syndrome pulmonaire droit à type d'abcès du poumon.

Le n° II a, depuis vingt ans, une spondyloze rhizomélique qui lui bloque les vertèbres dorsales et le fait particulièrement souffrir, il est à noter que lorsqu'il fait ses

crises d'angor, l'irradiation se propage toujours dans le bras droit, comme si la douleur angineuse empruntait les voies préformées de la douleur occasionnée par sa spondylose : la douleur suivant de préférence un chemin qu'elle a l'habitude de parcourir.

Le n° VII enfin, présente en plus d'un diabète, un rhumatisme chronique déformant, dont l'apparition a à peu près coïncidé avec les premières manifestations angineuses.

Devant cet ensemble de faits, on peut soulever l'hypothèse suivante : les affections conjointes à l'angor d'effort ne jouent-elles pas un rôle d'écran vis-à-vis des anticoagulants, ou plutôt ne se conduisent-elles pas comme une épine irritative dont le système vasculo-nerveux du cœur a gardé le souvenir ?

B. - Considérons maintenant ceux qui ont bénéficié d'une amélioration persistante : ce sont les n^{os} III, VI, IX, X, XIV.

Deux ont stoppé leur traitement dès leur sortie de l'hôpital, mais ont eu à l'hôpital même, un assez long traitement anticoagulant : de un à un mois et demi : le n° X un mois, et le n° XIV un mois et demi. Les trois autres : III, VI et IX, ont prolongé pendant plusieurs mois les anticoagulants, le dernier les poursuivant toujours. Il ressort donc que l'emploi prolongé des anticoagulants entre en ligne de compte dans les résultats obtenus.

Ils n'ont présenté d'autre part aucun accident hémorragique, par suite de l'emploi prolongé des produits anticoagulants, on peut donc constater leur tolérance et leur maniabilité lorsqu'ils ont été correctement dosés au départ.

Enfin, si nous fouillons les antécédents de ces malades, on ne trouve aucuns antécédents pathologiques chez les observations n^{os} III, IX, X. On relève une hypertension artérielle qui n'a jamais fait parler d'elle chez le n° VI, et enfin des crises de rhumatisme articulaire aigu sans atteinte cardiaque chez le n° XIV.

Il semble donc que, par opposition aux malades qui n'ont été que passagèrement améliorés, les anticoagulants ont beaucoup plus de chances d'agir si le malade, en dehors de ses lésions coronariennes, a un dossier pathologique vierge. C'est ainsi que nous pouvons esquisser le portrait de l'angineux candidat aux anticoagulants :

Il s'agit d'un homme de préférence, âgé environ de 55 ans, n'ayant jamais présenté de maladies, ou bien s'il en a eu, elles n'ont pas laissé de traces, ou sont très bien supportées, mais qui, depuis quelques années ou récemment, a des crises d'angor d'effort pur, contrôlées électrocardiographiquement, ayant tendance à s'aggraver ou s'aggravant franchement, sans que pour cela le sang présente une hypercoagulabilité.

On pourrait enfin nous objecter qu'il n'est pas rare que des angineux voient leurs crises disparaître momentanément pendant des mois ou même des années, pour réapparaître avec autant, sinon plus de force qu'avant, comme si elles obéissaient à un rythme mystérieux qui nous échappe. Les anticoagulants enfonceraient une porte ouverte. Mais ce serait quand même une coïncidence extraordinaire que nos malades, qui souffraient de leurs crises plusieurs fois par jour, les aient vues céder presque du jour au lendemain, sans invoquer l'influence bienfaisante du traitement.

CHAPITRE III

MECANISME D'ACTION DES ANTICOAGULANTS

Nous avons esquissé dans le premier chapitre les différentes propriétés des anticoagulants. A partir de ces diverses propriétés physico-chimiques, les auteurs ont essayé d'expliquer l'action des anticoagulants sur le syndrome douloureux. Il en est résulté des différences sensibles dans le mode d'administration des produits. On en distingue deux :

1° Mode d'administration discontinue : ce procédé concerne l'héparine seule, mettant en cause certaines de ses propriétés.

2° Mode d'administration continue, qui concerne les anticoagulants dans leur ensemble et le dicoumarol en particulier.

Bien que nous n'ayons en vue dans ce travail, comme nous l'avons dit au début, que le mode d'administration continue, il ne nous semble pas inutile de rappeler brièvement sur quoi repose la première méthode. Nous verrons après le parti que nous pouvons en tirer.

Mode d'administration discontinue :

Dans le premier cas on administre l'héparine à dose faible : 25 à 100 mg. d'héparine, deux fois par semaine. L'injection est intra-veineuse. Hormis des chocs parfois impressionnants, cette méthode est assez maniable et

n'oblige pas à faire une vérification constante de la coagulabilité sanguine, car elle ne met pas en jeu les propriétés anticoagulantes de l'héparine.

L'adoption d'une telle méthode semble reposer sur une base biologique solide. Les travaux de Graham et Lyon, Jones et Gofman nous le montrent. L'héparine a le pouvoir de diminuer la lipémie alimentaire. Ces auteurs, cherchant une relation entre l'athérosclérose et les grosses molécules lipoprotéiques du sérum, trouvèrent qu'une injection quotidienne d'héparine chez les lapins pendant trois à huit semaines, prévenait l'athérosclérose tout en supprimant la formation de grosses molécules. Des doses espacées d'héparine avaient le même résultat. Ils reprirent leurs travaux sur l'homme et ils obtinrent, chez cinquante-cinq malades sur cinquante-neuf atteints d'angine de poitrine, un effet favorable sur les crises angineuses, par l'administration de 25 à 50 mg. d'héparine, une à deux fois par semaine pendant plusieurs mois. Engelbert confirme ces travaux. De leur côté Donzelot et Kaufman, en France, élargissent le débat. En plus du rôle important dans la régulation de l'équilibre moléculaire des protides sanguins, ces auteurs invoquent les diverses actions de l'héparine. Ils considèrent la crise d'angor comme la conséquence d'une perturbation vasomotrice liée à l'hyperexcitabilité sympathique. Celle-ci se traduit par la mise en circulation d'une « hormone » appelée sympathine, par le ramassement des hématies en amas irréguliers et peut-être aussi par une modification de l'équilibre lipidoprotidique. Or, l'héparine aurait une action antagoniste à celle de l'excitation sympathique. Elle possède, en effet, une action générale de « dispersion ». Celle-ci s'exerce sur les éléments figurés du sang (s'opposant à l'agglutination des plaquettes et dans une certaine mesure des hématies). Elle s'exerce aussi sur les molécules protidiques et lipidoprotidiques : c'est de là que découlent ses principales propriétés : anticoagulante, antiexsudative, antianaphylactique. C'est donc par cette notion

d'antagonisme entre l'action humorale de l'excitation sympathique et l'action de dispersion de l'héparine que Donzelot et Kaufmann expliquent leur succès dans 70 % des angineux qu'ils ont traités par cette méthode.

Il semblait que tout fut clair et bien entendu. Mais, hélas ! des travaux américains récents viennent troubler cette sérénité. Que ce soient ceux de Binder et coll., ceux de Gruner et coll. ou ceux de Syman Ringler et coll., opérant sur un grand nombre de cas et utilisant la méthode des « Placebo », ces travaux dénient à l'héparine toute action sur la douleur et même sur la régulation et l'équilibre moléculaire des protides chez l'homme ! Par leur rigueur, nous pensons que ces travaux doivent être pris en considération. Et il est bien certain que, même si, comme le veut Gofman, l'héparine joue un rôle dans la prévention de l'athérosclérose, le plus souvent on institue ce traitement sur des sujets qui ont déjà des artères coronaires athéromateuses. Or, l'action de l'héparine est humorale et non tissulaire. L'héparine aurait donc une action pré-athéromateuse, quand le processus n'est encore qu'au stade humoral, avant qu'il ne soit fixé d'une manière irréversible sur les artères. Ainsi, si l'on admet la relation de cause à effet entre les grosses molécules lipido-protidiques du sérum et l'athérosclérose, l'héparine à dose discontinue serait un traitement préventif idéal mais, on s'en rend compte, absolument impossible à réaliser, car on sait que le phénomène de l'athérosclérose débute dès la plus tendre enfance.

Par contre, l'explication physio-pathologique de Donzelot et Kaufmann nous paraît très vraisemblable. Leur expérimentation repose en effet sur un grand nombre de cas où il paraît très difficile de ne mettre en jeu qu'un facteur psychique pour expliquer leurs résultats favorables.

Mode d'administration continue :

La critique que nous venons de faire sur l'administration discontinue de l'héparine ne condamne pourtant pas les anticoagulants dans le traitement de certaines formes d'angine de poitrine. La méthode d'administration continue que nous avons employée chez nos malades part d'un principe tout à fait différent. Dans la genèse de la crise d'angor, c'est le facteur ischémique qui nous a retenu. Et à ce propos nous nous permettons de faire une comparaison, grossière certes, et approximative, mais qui situe le problème : pour augmenter le débit d'un liquide visqueux dans un tuyau, il y a deux moyens : ou abaisser la viscosité du liquide ou augmenter le calibre du tuyau. Ces deux mécanismes ont été reconnus aux anticoagulants. La possibilité d'une augmentation du débit coronarien par la diminution de la viscosité sanguine a été évoquée par Nichol et ses coll., pour expliquer la diminution et même la disparition des crises angineuses chez des malades traités au dicoumarol pendant des mois et même des années, pour prévenir les thromboses coronariennes. Cependant, cette hypothèse ne semble pas devoir être retenue. Gilbert et Nalefski, utilisant la technique d'Oswald, constatèrent que la viscosité du sang n'est altérée ni par l'héparine, ni par le dicoumarol, même après de longs jours de médication. Les anticoagulants n'ont pas d'influence sur la vitesse de sédimentation.

L'augmentation du débit coronarien par une dilatation des vaisseaux coronaires nous semble beaucoup plus probable. Nous nous appuierons ici sur les travaux de Gilbert et Nalefski. Ceux-ci perfusèrent dans le système coronaire des chiens des anticoagulants : héparine et dicoumarol, et ils calculèrent l'augmentation de débit des coronaires en se référant à celle provoquée par la perfusion des xanthines. L'augmentation de débit constatée avec l'héparine est variable, modérée, et ne dépasse pas 40 %. Le dicoumarol a des effets constants; l'augmentation

du débit est semblable à celui des bases xanthiques, il atteint et même dépasse 100 %, et ce phénomène dure plus longtemps qu'avec ces bases xanthiques. Ils ont constaté aussi sur un cœur perfusé battant à vide, l'accroissement de l'amplitude et de la force des contractions cardiaques, par adjonction de dicoumarol au liquide transfusé.

De même que l'action vasodilatatrice des xanthines s'exerce sur la paroi des vaisseaux, de même, d'après ces auteurs, l'action du dicoumarol se ferait sur la paroi des vaisseaux. Et ces auteurs de conclure : « Il est difficile d'affirmer que la disparition des douleurs dans l'angine soit due à une quelconque action anticoagulante. Il est plus raisonnable de dire que le résultat est du à une vasodilatation qui augmente le débit. »

Tout semblait donc parfaitement tranché. Cependant quelque temps après, dans une étude sur « le traitement à long terme par le dicoumarol pour prévenir la répétition des thromboses des artères coronaires », Nichol et Borg montrent que pendant tout le temps de la thérapeutique il n'y a aucune diminution sensible de la pression sanguine et mettent en doute l'action vasodilatatrice de la drogue. Ces auteurs écrivent alors : « Dans l'évaluation de la diminution de la douleur angineuse, il est naturellement nécessaire de faire appel au facteur psychique », comme c'était aussi le sentiment de Binder, de Gruner et Syman Ringler critiquant les résultats cliniques de Gofmann et Lyon.

Discussion

Pour nous, admettre la primauté du facteur psychique dans le mécanisme d'action des anticoagulants, ce serait faire preuve d'un scepticisme qui n'est pas encore de notre âge.

Les résultats presque constants que l'on obtient sont

déjà contre la primauté d'un facteur psychique qui ne résisterait pas à l'épreuve du temps. En effet, beaucoup de ces malades, si on consulte les travaux français ou étrangers, ont reçu des anticoagulants pendant des mois et même des années. Nous aussi, d'ailleurs, chez nos malades, nous avons vu que le seul fait de passer au dicoumarol amenait une sédation considérable, et pourtant, pour le malade, ce n'était qu'un traitement parmi tant d'autres.

Nous pensons que si le facteur psychique existe, il n'est pas le seul. Nous accordons, en effet, un large crédit aux travaux de Gilbert et Nalefski sur l'action vasodilatatrice des anticoagulants et en particulier du dicoumarol, action plus lente que celle des nitrites, mais plus durable que celle des bases xanthiques. Cette propriété explique très bien son action dans l'angor d'effort : l'effort demande aux coronaires une augmentation de débit que celles-ci ne peuvent pas assurer. Le dicoumarol leur donne une plus grande possibilité d'adaptation et de récupération. Nous avons eu l'impression aussi que cette action dépend du taux de la « dicoumarolémie ». Ce seuil d'efficacité serait variable avec chaque individu et différent parfois du taux efficace d'hypoprothrombinémie recherché dans l'infarctus du myocarde par exemple. De nombreux auteurs avaient déjà pensé que la diminution du syndrome angineux n'était pas liée au pouvoir anticoagulant de ces produits. Existe-t-il vraiment une dissociation comme nous l'avions suggéré dans notre premier chapitre ? Si nous l'admettons, cela peut nous entraîner fort loin. Poussons notre raisonnement plus avant :

Le pouvoir anticoagulant de ces produits pourrait devenir gênant : le taux efficace de vasodilatation pouvant être situé très bas dans l'échelle de l'hypoprothrombinémie, si bas même que les règles de prudence ne nous autorisent pas à les atteindre. Ainsi, dans notre observation n° XV, nous avons eu nettement l'impression que si nous avions main-

tenu une dose de tromexane située entre 600 et 900 mg. par jour (ce que ne nous permettait pas le taux de prothrombine), l'amélioration initiale aurait persisté.

La « dicoumarolisation » intensive que nous serions tentés de préconiser dans certains cas rebelles, pourrait-elle avoir des répercussions fâcheuses sur l'organisme ? Ici, tous les auteurs sont d'accord pour dire qu'après un traitement à long terme au dicoumarol, on ne relève aucune lésion sur le foie ou les reins. D'autre part, on sait que des hémorragies dans l'intima des coronaires sont souvent responsables d'occlusion aiguë, et certains avaient prétendu que les anticoagulants pouvaient favoriser ou déterminer ces hémorragies. Doles avait même préconisé, dans la prévention de ces thromboses aiguës, de donner de la vitamine K et non des anticoagulants. Maintenant, les auteurs sont d'accord pour penser que les anticoagulants ne peuvent déterminer ces hémorragies qui sont sous la dépendance de l'athérome coronarien.

En somme, le seul risque d'une « dicoumarolisation » intensive serait due aux hémorragies périphériques catastrophiques que peuvent déterminer ces produits par leur action anticoagulante. C'est pourquoi il serait logique de penser que pour profiter au maximum des propriétés vasodilatatrices de ces corps, il faut empêcher le plus possible une chute trop profonde du taux de prothrombine. Nous serions alors amené à préconiser une association inattendue : dicoumarol, plus vitamine K, dont les doses idoines devraient être recherchées pour que leurs effets se contrebalancent et pour que le taux de prothrombine reste dans une limite de sécurité.

Malheureusement, nous n'avons pas fait de travaux susceptibles d'étayer solidement cette hypothèse, et nous n'avons pas acquis la certitude que l'action anticoagulante n'ait pas de répercussion sur les crises angineuses, car il est certain que si les anticoagulants se conduisaient comme

des vasodilatateurs banaux tels que les dérivés de la théophylline, nous aurions les mêmes échecs. D'autre part, l'action anticoagulante a aussi cet intérêt non négligeable, de maintenir un certain degré d'hypocoagulabilité, pouvant prévenir une thrombose coronarienne éventuelle. Ainsi le traitement ajoute à ses mérites, celui d'être aussi préventif.

Enfin, il reste un dernier point sur lequel il nous paraît intéressant d'insister. Ce sont les cas d'angor d'effort rebelle à tout traitement. Si l'association de dicoumarol et de vitamine K dont nous avons parlé plus haut est, sinon utopique, du moins difficile à réaliser par suite des contrôles rigoureux qu'elle entraînerait, il existe cependant un autre moyen que nous allons évoquer. Nous avons étudié dans ce chapitre les mérites respectifs des deux méthodes d'administration des anticoagulants : méthode discontinue de Graham et Gofman, de Donzelot et Kaufmann, et méthode continue que nous avons employée. Elles reposent, nous l'avons vu, sur des propriétés différentes, les unes plus particulières à l'héparine, les autres au dicoumarol. Or, pourquoi ne pas faire profiter les malades de ces différentes propriétés, et d'associer au dicoumarol employé de façon continue, l'héparine en injections espacées. Celle-ci, par son antagonisme sur l'hyperexcitabilité sympathique, serait un facteur de potentialisation de l'action corono-dilatatrice du dicoumarol. Donzelot et Kaufmann avaient déjà vu l'utilité d'une telle association, mais pour eux, le tromexane venait seconder l'héparine. Pour nous, ce serait plutôt l'héparine qui viendrait amplifier l'action du tromexane. De cette façon, il semble que l'on puisse augmenter le champ d'action des anticoagulants sur le syndrome angineux.

*
* *

De cette longue discussion, il ressort que l'action des anticoagulants reste complexe. On ne peut pas dire qu'elle soit due uniquement à l'hypocoagulabilité qu'elle détermine ou au trouble métabolique qui en résulte. D'autre part, l'effet corono-dilatateur n'explique pas tout non plus. Nous pensons que ce n'est pas une propriété bien déterminée qu'il faut invoquer, mais on doit plutôt s'adresser à l'ensemble des propriétés de ces corps, qui se renforcent harmonieusement au niveau des artères coronaires. Nous retiendrons aussi l'association dicoumarol-héparine dans le cas d'angor rebelle au traitement.

CHAPITRE IV

PLACE DES ANTI-COAGULANTS DANS LE TRAITEMENT DE L'ANGOR PECTORIS

La thérapeutique anticoagulante acquiert donc droit de cité dans le traitement de l'angine de poitrine. Il s'agit maintenant de définir sa place parmi les très nombreux traitements proposés et utilisés pour cette affection.

Il est bien évident que ni la trinitrine, ni le nitrite d'amyle ne sont détrônés. Leur action dans la crise elle-même reste toujours d'une efficacité non encore égalée. Il serait regrettable, voire dangereux de retirer au malade le bénéfice de leur action, et nous serons toujours heureux d'entendre le tintement des granules de trinitrine dans la poche de nos malades. Mais l'action de la trinitrine et du nitrite d'amyle est éphémère, et la répétition des crises nécessite l'emploi réitéré de ces produits; ils n'ont, d'autre part, qu'une action préventive à court terme. Il faudrait donc un médicament idéal qui arrête l'évolution des crises lorsque celles-ci ont tendance à se transformer en état de mal, et qui les prévienne à long terme. Les anticoagulants peuvent-ils prétendre jouer ce rôle ?

Tentons d'abord de classer les différentes thérapeutiques proposées à ce sujet.

1° *Thérapeutiques médicales :*

Si l'on exclut les médications étiologiques (antiathéromateuse ou antisyphilitique) qui, agissant sur la cause même, espèrent avoir une action sur les effets, nous pouvons les diviser en quatre groupes :

— les sympathicolytiques;

— les extraits d'organe : cortunon, nucléocardyl, recosen, etc...;

— les sédatifs allant des dérivés barbituriques aux dérivés opiacés;

— les vasodilatateurs constitués par les dérivés de la Khelline et surtout par les bases xanthiques, et en particulier les dérivés de la théophylline.

2° *Thérapeutiques chirurgicales :*

Elles sont surtout basées sur les interventions sur le sympathique. En voici quelques-unes :

— infiltrations anesthésiques des ganglions étoilés;

— stellectomie uni ou bilatérale;

— neurectomie péri-coronarienne;

— radicotomie haute.

D'autres méthodes sont extra-nerveuses :

— thyroïdectomies;

— revascularisation directe par greffes musculaires ou pulmonaires.

En face de cet arsenal médico-chirurgical, que faire de nos anticoagulants ?

Parlons d'abord chirurgie. Les infiltrations des ganglions étoilés et la stellectomie ont bien souvent une action immédiate très remarquable, mais la plupart du temps, les résultats escomptés ne persistent pas, et ceci en grande partie parce que le ganglion étoilé n'est pas le seul point de convergence des fibres sympathiques en provenance du cœur. Quant aux autres méthodes chirurgicales proposées jusqu'à ce jour, elles ont fait la preuve de la hardiesse

des chirurgiens et de leur habileté, mais moins de leur efficacité. On s'adresse généralement à la chirurgie quand tous les traitements classiques ont été tentés et que, malgré tout, le malade s'installe rapidement dans un état de mal angineux. Or c'est justement dans ce cas que les anticoagulants ont montré leur efficacité. La logique commande que l'on s'adresse d'abord à eux, avant de se lancer dans une opération qui comprend une part de risque, et dont les résultats doivent être interprétés, sinon avec septicisme, du moins avec prudence.

Parmi les médicaments employés, les sympathicolytiques de synthèse et les extraits d'organe, après avoir connu et connaissant encore une grande vogue, ne peuvent être considérés comme exclusifs de l'angor. Leurs résultats sont incertains et même douteux. Cependant, nous ne les rejetterons pas systématiquement. Ils peuvent rendre service lorsqu'on est à court d'arguments.

Les sédatifs seront toujours d'un grand secours. En effet, les angineux présentent bien souvent une très grande nervosité, facteur de potentialisation des crises. Cependant, du fait de l'action sur la douleur des anticoagulants, les doses sédatives nécessaires seront moins fortes. On les emploiera à dose filée qui, augmentant le seuil d'excitabilité, permettra au malade de mieux se reposer et de profiter au maximum de la cure envisagée.

Les vasodilatateurs sont aussi des adjuvants précieux. Les dérivés hydrosolubles de la khelline semblent en faveur actuellement, nous croyons qu'ils rejoindront d'ici peu le gros de la troupe des médicaments de l'angor.

Restent les bases xanthiques et en particulier les dérivés de la théophylline. Ils ont été et sont toujours prescrits. Il est bien certain, en effet, qu'en plus de leur action eupnéique, diurétique et toni-cardiaque (renforcement de la contraction cardiaque et accélération du rythme), ils augmentent aussi le débit coronarien. Mais hélas, l'histoire de nos malades nous le montre, bien souvent ils

deviennent inefficaces quand les crises s'aggravent. Enfin, tous les malades ne les supportent pas, telle notre observation n° VI. On conçoit aisément que dans ce cas et dans d'autres où leur action s'épuise, les anticoagulants ont leur mot à dire, et le malade et le médecin seront agréablement surpris de leur action.

Ainsi, parmi les chefs de file du traitement à long terme de l'angor : les dérivés de la théophylline et les sédatifs, nous pensons que les anticoagulants doivent prendre place. Après les précautions d'usage (étude des réactions biologiques du malade vis-à-vis de telle ou telle dose de produits), ce traitement est pratiquement aussi maniable qu'un autre, sinon plus, puisque son administration « per os » n'implique aucune manipulation. Le médecin a donc une arme dont l'efficacité n'est pas discutable. Et devant un homme pour qui la douleur est le « seul » signe, suffisant à remplir toute sa vie, devant un homme qui souffre aussi bien dans son esprit que dans sa chair, notre devoir est de ne pas laisser échapper une seule chance de soulagement; les anticoagulants peuvent être cette chance.

CONCLUSIONS

I. — Dans le Service de Cardiologie de l'Hôpital du Tondu, nous avons été amenés à étudier l'action des anticoagulants sur certaines formes d'angine de poitrine. Nous avons employé d'une façon continue soit l'ester éthylique di 3,3' (4 oxycoumarinyl) acétique, soit l'héparine suivie au bout de quelques jours par l'ester éthylique de l'acide di 3,3' (4 oxycoumarinyl) acétique. Nous avons essayé de maintenir le taux de prothrombine aussi bas que possible.

II. — A part une hémorragie sous-conjonctivale minime (obs. n° XI), nous n'avons pas observés d'accidents dûs à l'emploi prolongé de ces produits. Nous avons constaté aussi combien il est difficile de faire suivre à nos malades, une fois sortis de l'hôpital, une stricte thérapeutique anticoagulante.

III. — Sans que nous puissions généraliser nos constatations, étant donné le trop petit nombre des malades observés, nous pouvons cependant tirer les enseignements suivants :

1° *Résultats cliniques :* Les anticoagulants ont une action favorable sur la douleur de l'angor. Sur quinze malades traités : quatre n'ont pas tiré bénéfice du traitement; onze ont été améliorés pendant leur séjour hospitalier; sur ces onze malades : deux n'ont pas été revus après leur sortie; quatre ont eu une amélioration après leur sortie allant de quinze jours à quatre mois; cinq enfin sont toujours améliorés.

2° *Résultats électrocardiographiques :* Nos malades présentaient tous des lésions au niveau de leur myocarde et objectivées par l'électrocardiogramme. Seul un malade a vu son atteinte électrocardiographique régresser notablement. Les quatorze autres n'ont eu aucun changement dans leur électrocardiogramme après traitement.

3° *En dehors des syndromes angineux* de l'infarctus du myocarde frais, dont nous n'avons pas envisagé l'étude dans ce travail, l'efficacité des anticoagulants nous paraît d'autant plus sensible :

— que le traitement s'adresse à un angor d'effort plus caractéristique avec tendance à l'aggravation;

— qu'il existe des altérations électrocardiographiques;

— que le traitement est appliqué plus longtemps. Théoriquement, la durée du traitement doit être indéfinie;

— Qu'il n'existe pas d'affections surajoutées, pouvant jouer le rôle d'épine irritative, en particulier les affections ostéo-articulaires (rhumatisme chronique, périarthrite scapulo-humérale). Nous n'avons pas eu d'action dans l'angor de décubitus et dans l'angor non évolutif.

4° *Les modalités d'action des anticoagulants* sont diversement appréciées par les auteurs. Nous pensons que, sans toutefois écarter complètement le facteur psychique, cette action est due à l'ensemble des propriétés de ces produits : action métabolique, action anticoagulante, action coronodilatatrice. C'est donc à l'heureuse convergence de ces propriétés qui se potentialisent en quelque sorte, au niveau des coronaires, que nous attribuons l'efficacité des anticoagulants.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole et de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et, s'ils devaient apprendre la Médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu ;

Pour le Doyen :

L'Assesseur : R. SIGALAS.

Vu :

Le Président du Jury :

P. BROUSTET.

Vu et permis d'imprimer :

Bordeaux, le 5 décembre 1953.

Le Recteur :

E. DELAGE.

BIBLIOGRAPHIE

1. Allen (E.-V.), Hines, Kvole and Barker. — The use of dicoumarol as an anticoagulant. — *Ann. Int. Méd.*, 1947, XXVII, p. 371.
2. Barker (N.-W.), Hines, Kvole and Allen. — Dicoumarol. — *Am. Journ. Med.*, 1947, III, p. 634.
3. Beatty (E.-J.), Cutler, Mercier-Fauteux and Kinney. — The use of dicoumarol in experimental coronary occlusion. — *Am. Heart Journ.*, 1948, XXXV, p. 94.
4. Beaumont (J.-L.), Coblentz (B.), Maurice (P.), Chevalier (M.) et Lenègre (J.). — Indications et résultats du traitement anticoagulant de l'angine de poitrine sévère. — *La Semaine des Hôpitaux*, 1952, n° 46, p. 1.926.
5. Beaumont (J.-L.), Maurice (P.), Rogowski (M.) et Lenègre (J.). — Les accidents du traitement anticoagulant. — *La Semaine des Hôpitaux*, juin 1952, n° 46.
6. Beaumont et Lenègre. — La crase sanguine dans la thrombose des artères coronaires et pulmonaires. Déductions thérapeutiques. — *Revue d'Hématologie*, 1952, 7, n° 2.
7. Binder (M.-J.), Kulmanson (G.M.), Drenick (E.-J.) and Rosove (L.). — Clinical evaluation of heparin in the treatment of angina pectoris. — *J. Am. M. A.*, 1953, march 91, n° 12.
8. Bingham (J.-B.), Meyer (O.-O.) and Pohle (F.-J.). — Studies on the hemorragic agent : 3,3'-methylenebis (4 hydroxycoumarin). — *Am. 5 M. Sc.*, 1941, 202, pp. 563-571.
9. Blumgart (H.-L.), Feedberg and Zole (P.-M.). — The effet of dicoumarol on the heart in experimental

acuts coronary occlusion. — *Am. Heart Jr.*, 1948, 36, p. 13.

10. Bollnan (J.-B.) and Preston. — The effects of experimental administration of dicoumarin. — *J.A.M.A.*, 1942, 120, pp. 1.021-1.025.
11. Broustet (P.). — Conduite d'un traitement anticoagulant. — *Journal de Médecine de Bordeaux*, fév. 1953.
12. Charles (A.-F.) and Scott (D.-A.). — The preparation of heparin. — *Journal Biol. Chem.*, 1933, pp. 102-425.
13. Cotlove, Ernst and Vorzimer. — Serial prothrombine estimations in cardiac patients : diagnostic and therapeutic indications; use of dicoumarol. — *Ann. Inter. Med.*, 24, 1946.
14. Dale (D.-V.) and Jaques (L.-B.). — The prevention of experimental thrombosis by dicoumarin. — *Canad. M.A.S.J.*, 46, 1942.
15. Della Santa (L.). — Un nouvel anticoagulant de synthèse : le tromexane. — *Schweiz. Med. Wschr.*, 1949, 79, p. 195.
16. Doles (H.) and Mac Guire. — Further observations of prothrombin determination and vitamine K therapy in acute coronary occlusion. — *South Med. Journ.*, 1947, 40, pp. 965-973.
17. Donzelot et Kaufman (N.). — Angor et Héparine — *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, mai 1952.
18. Donzelot (E.), Kaufmann (H.) et Le Bozec (J.-M.). — Considérations cliniques et physio-pathologiques sur le traitement de l'angor par l'héparine. — *La Semaine des Hôpitaux*, n° 31, 10 mai 1953.
19. Doumer (E.), Langeron (L.), Bordier (P.), Racine (M.) et Martiny. — La pathogénie des angines de poitrine et leur traitement. — *La Vie Médicale*, décembre 1952.
20. El Kaabi. — Le traitement des syndromes coronariens par les anticoagulants. — *Le Médecin Libre*, mai 1953.
21. Engelbert. — Heparin treatment of angina pectoris with observation on the two step exercice electrocar-

diogram. — *Twenty first annual symposium of the Los Angeles Heart A.*, octobre 1951.

22. — Heparin therapy of severe coronary atherosclerosis with observations of its effet on angina pectoris. — *Am. J. M. Sc.*, 1952, pp. 224-487.

23. Fabre-Bomparis. — Surveillance biologique de la thérapeutique anticoagulante. — *Presse Médicale*, février 1952.

24. Falk (P.-P.-H.). — Currents frends in the treatment of coronary disease. — *South Med. J.*, 1947, 40, pp. 501-508.

25. Foley and Wright (I.-S.). — Long term dicoumarol therapy for cardiovascular diseases. — *Am. Jr. Med. Sc.*, 1946, p. 136.

26. Gilbert (N.-C.), Fenn (G.-K.) and Nalefski (L.-A.). — The role of coronary vasodilatating drugs in coronary occlusion. Read in Section on Internal medecine. — *A. M. A.*, june 9, 1949, Atlantic City.

27. Gilbert (N.-C.) and Nalefski (L.-A.). — The effect of anticoagulant drugs upon the coronary flow. — *J. Lab. Clin. Med.*, 1949, 36, p. 797.

28. Graham (D.-M.) and others. — Blood lipids and human atherosclerosis; the influence of heparin upon lipo-protein metabolisme. — *Circulation*, 1951, 4, p. 666.

29. Grigolatto. — Action de l'héparine dans l'angine de poitrine. — *Minerva Médica*, mars 1953, n° 22.

30. Gruner (Alice), Tage Hilden and coll. — Heparin treatment of angina pectoris. — *The Am. Jr. of M.*, avril 1953, n° 4, p. 433.

31. Heberden (W.). — Account of a disorder of the Breast. — *Med. Tr. Coll. Phys. Lond.*, 1772, 2, p. 59.

32. Holzmann. — Eskennung U. Behandlung des drohenden Herzinfarktes. — *Cardiologia*, fasc. 4, 1948.

33. Howell (W.-H.). — The purification of heparin and its chimical and physiological reactions. — *Bull. Johns Hopkin Honn.*, 1928, 42, p. 199.

34. Jaimet (C.-H.). — Anticoagulant therapy. — *Canad. M. A. J.*, 1949, 61, pp. 10-12.

35. JORPES (E.). — The chemistry of herapin. — *Biochem. Jr.*, 1935, 29, p. 1.817.
36. JORPES (E.-J.). — Heparin in the treatment of thrombosis. — London, *Oxfort Med. Pub.*, 1946.
37. LENÈGRE et BEAUMONT. — Traitement anticoagulant de l'infarctus du myocarde et de l'angine de poitrine rebelle. — *Presse Médicale*, octobre 1952, n° 66, p. 1.395.
38. LIAN (C.), SIGUIER (F.) et coll. — Réflexion sur un nouvel anticoagulant. — *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hop. de Paris*, 1950.
39. LINMAN and DUFF. — Anticoagulant therapy in heart disease. — *J. Michigan M. Soc.*, 1950, 49, pp. 1.428-1.433.
40. KALT (L.-N.). — Revue générale des acquisitions médicales récentes concernant la maladie coronarienne. — *Ann. of Inter. Med.*, nov. 1947, p. 27.
41. MEYER (P.). — Prévention de l'infarctus du myocarde par les anticoagulants. — *Strasbourg Médical*, fév. 1951.
42. MILLER (H.), ZINN (W.-J.) and GRIFFITH. — The effect of heparin and placebo therapy in coronary artery disease. —*Circulation*, 1952, 6, p. 479.
43. MURRAY WEINER and SIMSON (G.). — Control of prothrombin activity with tromexan therapy. — *The Amer. J. of Med.*, june 1953, vol. XIV, n° 6.
44. NICHOL (E.-S.). — The use of anticoagulants in the treatment and prevention of coronary artery disease and myocardial infarction. — *New Orleans M. S. J.*, 1949, 102, pp. 290-294.
45. NICHOL and FASSETT. — An attempt to forestall acute coronary thrombosis. — *South M. J.*, 1947, 40, p. 631.
46. NICHOL (E.-S.) and BORG (J.-F.). — Long term dicumarol therapy to prevent recurrent coronary artery thrombosis. — *Circulation*, 1950, 1, p. 1.057.
47. OLWIN (J.-H.). — The control of dicumarol therapy. — *Am. J. of the Med. Soc.*, 1949, p. 427.
48. PLOTZ (M.). — Preventive aspects of coronary disease and myocardial infarction. — *M. Y State J. Med*, 1944, p. 44.

49. Poindexter (C.-A.) and Myers (L.). — A study of the effect on the prothrombine time of the drugs more commonely used in cardiovascular diseases. — *Northwestern Univ. Med. Scool. Bull.*, 1946, p. 20.

50. Péronnet (M.). — Anticoagulants - Héparine et Dicoumarol. — *La France Médicale*, juin 1948, n° 8.

51. Raynaud (K.) et Fournier (A.). — Angine de poitrine et goutte. Action de l'héparine. — *Algérie Médicale*, mars 1950, n° 3.

52. Rinzler (S.), Trawell (J.) and Hirsh (B.). — Effect of heparin in effort angina. — *Amer. J. of Med.*, 1953, n° 4.

53. Russek (M.-I.), Urbach (K.-F.) and Doerner. — Effect of heparin in cases of coronary insufficiency. — *J. A. M. A.*, 1949, p. 1.008, 1952.

54. Shapiro (S.) and Wiener (M.). — Coagulation thrombosis and dicumarol. — *Brooklin Med. Press*, 1950, n° 8.

55. Shirley Smith, Papp (C.). — The prevention of impending cardiac infarction by anticoagulant treatment. — *British Heart Journal*, 1951, 13, 407.

56. Solandt (D.-Y.), Best (C.-H.). — Heparin and coronary thrombosis in experimental animal. — *Lancet*, 1938, 2, 130.

57. Soulier (J.-P.) et Le Bolloch (A.-G.). — Le test de tolérance à l'héparine « in vitro ». — *Revue d'Hématologie*, 3, 1950, 148.

58. Soulier (J.-P.) et Le Bloch (A.-G.). — Le test de tolérance à l'héparine « in vitro » dans le contrôle du traitement par la dicoumarine. — *Le Sang*, 1951, 22, 122.

59. Talk (O.-P.). — Le traitement des affections des artères coronaires; le traitement par le dicoumarol. — *J. A. M. A.*, 134, 6, 491, 1947.

60. Tulloch (J.-A.) and Gilchrist (A.-R.). — Tromexan in the treatment of coronary thrombosis. — *Am. Heart. J.*, 42, 864, 1951.

61. Van der Veer (J.-B.), Funk (E.-H.), Keller (E.-A.). — Clinic évaluation of ethyl Biscoumacetate Tromexan. — *The Am. J. of Med.*, june 1933, vol. XIV.

62. Wright (J.-S.). — The use of anticoagulants in the treatment of diseases of the heart and blood vessels. — *Ann. Internal Med.*, 1949, 30, 80.

63. Wright (J.-S.) and Foley. — The use of anticoagulants in the treatment of disease of the heart and blood vessels with special reference to long term anticoagulant therapy. — *J. Missouri M. A.*, 1949, 46, p. 643.

64. Wright (I.-S.). and Foley. — The use of anticoagulants in the treatment of heart disease. — *Am. J. Med.*, 1947, 3, 6, p. 718.

65. Wright (I.-S.), Maple (C.-A.) and Beck (D.-F.). — Anticoagulant therapy of coronary thrombosis. — *J. A. M. A.*, 1948, 138, pp. 1.074-1.079.

TABLE DES MATIERES

	Pages
INTRODUCTION	11
CHAPITRE PREMIER. — *De l'idée du traitement de l'angor par les anticoagulants*	
1° Les anticoagulants	13
2° Leur emploi dans l'angor	15
CHAPITRE II. — *De l'emploi des anticoagulants dans l'angor pectoris.* — Conduite du traitement	18
Première partie : Le malade à l'hôpital	20
Observations	20
Discussion	32
Deuxième partie : Le malade chez lui, son devenir.	39
Observations	39
Discussion	41
CHAPITRE III. — *Le mécanisme d'action des anticoagulants*	45
1° Méthode d'administration discontinue	45
2° Méthode d'administration continue	48
3° Discussion	49
CHAPITRE IV. — *Place des anticoagulants dans le traitement de l'angor pectoris*	54
CONCLUSIONS	58
BIBLIOGRAPHIE	61